

Travail du Service du Docteur Darré à l'Hôpital des Enfants-Malades  
et du Laboratoire du Docteur Martin à l'Institut Pasteur

---

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1934

THÈSE 731<sup>N°</sup>

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Michelle ZAGDOUN-VALENTIN

Née le 26 mars 1901, à Condé-sur-l'Escaut (Nord)  
Ancien Interne des Hôpitaux de Paris  
Licenciée ès Sciences

LA

POSOLOGIE DU SÉRUM ANTITOXIQUE

DANS LE

TRAITEMENT DE LA DIPHTÉRIE

ÉTUDE CLINIQUE — ESSAIS EXPÉRIMENTAUX

*Président : M. NOBÉCOURT, Professeur.*

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

JOUBE & C<sup>ie</sup>, ÉDITEURS

15, RUE RACINE, 15

1934



FACULTÉ DE MEDECINE DE PARIS

---

ANNÉE 1934

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Michelle ZAGDOUN-VALENTIN

Née le 26 mars 1901, à Condé-sur-l'Escaut (Nord)  
Ancien Interne des Hôpitaux de Paris  
Licenciée ès Sciences

---

LA

POSOLOGIE DU SÉRUM ANTITOXIQUE

DANS LE

TRAITEMENT DE LA DIPHTÉRIE

---

ÉTUDE CLINIQUE — ESSAIS EXPÉRIMENTAUX

---

*Président : M. NOBÉCOURT, Professeur.*

---

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

JOUBE & C<sup>ie</sup>, ÉDITEURS

15, RUE RACINE, 15

---

1934

## I. — PROFESSEURS

MM.

|                                                                |                    |
|----------------------------------------------------------------|--------------------|
| Anatomie .....                                                 | ROUVIERE.          |
| Anatomie médico-chirurgicale et chirurgie expérimentale .....  | PROUST.            |
| Physiologie .....                                              | Léon BINET.        |
| Physique médicale .....                                        | STROHL.            |
| Chimie médicale .....                                          | DESGREZ.           |
| Bactériologie .....                                            | R. DEBRÉ.          |
| Parasitologie et histoire naturelle médicale .....             | BRUMPT.            |
| Pathologie et thérapeutique générales .....                    | BAUDOUIN.          |
| Pathologie médicale .....                                      | CLERC.             |
| Pathologie chirurgicale .....                                  | CHEVASSU.          |
| Anatomie pathologique .....                                    | ROSSY.             |
| Histologie .....                                               | CHAMPY.            |
| Pharmacologie et matière médicale .....                        | TIFFENEAU.         |
| Thérapeutique .....                                            | LOEPER.            |
| Hygiène et médecine préventive .....                           | TANON.             |
| Médecine légale .....                                          | BALTHAZARD.        |
| Histoire de la médecine et de la chirurgie .....               | LAIGNEL-LAVASTINE. |
| Pathologie expérimentale et comparée .....                     | FIESSINGER.        |
| Hydrologie thérapeutique et climatologie .....                 | Maurice VILLARET.  |
| Clinique médicale .....                                        | ACHARD.            |
|                                                                | BEZANÇON.          |
|                                                                | CARNOT.            |
|                                                                | Marcel LABBÉ.      |
| Hygiène et clinique de la première enfance .....               | LEREBOULLET.       |
| Clinique des maladies des enfants .....                        | NOBÉCOURT.         |
| Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale. | H. CLAUDE.         |
| Clinique des maladies cutanées et syphilitiques .....          | GOUGEROT.          |
| Clinique des maladies du système nerveux .....                 | GUILLAIN.          |
| Clinique des maladies infectieuses .....                       | LEMIERRE.          |
| Clinique chirurgicale .....                                    | CUNÉO.             |
|                                                                | GOSSET.            |
|                                                                | GRÉGOIRE.          |
| Clinique ophtalmologique .....                                 | LENORMANT.         |
| Clinique urologique .....                                      | TERRIEN.           |
|                                                                | MARION.            |
| Clinique d'accouchements .....                                 | BRINDEAU.          |
|                                                                | COUVELAIRE.        |
|                                                                | JEANNIN.           |
| Clinique gynécologique .....                                   | J.-L. FAURE.       |
| Clinique chirurgicale infantile et orthopédie .....            | OMBRÉDANNE.        |
| Clinique thérapeutique médicale .....                          | RATHERY.           |
| Clinique oto-rhino-laryngologique .....                        | LEMAITRE.          |
| Clinique thérapeutique chirurgicale .....                      | Pierre DUVAL.      |
| Clinique propédeutique .....                                   | SERGEANT.          |
| Clinique de la tuberculose .....                               | Léon BERNARD.      |
| Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte .....           | MATHIEU.           |
| Professeurs sans chaire .....                                  | HOVELACQUE.        |
|                                                                | MULON.             |
|                                                                | OLIVIER.           |
|                                                                | VERNE.             |

## II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

### MM.

ALAJOUANINE.. Neurologie et Psychiâtrie.  
 BÉNARD (H.) .. Pathologie médicale.  
 BERNARD (E.).. Pathologie médicale.  
 BOULIN ..... Pathologie médicale.  
 BROcq ..... Pathologie chirurgicale.  
 BULLIARD .... Histologie.  
 CATHALA ..... Pathologie médicale.  
 CHABROL ..... Pathologie médicale.  
 CHEVALLIER .. Pathologie médicale.  
 DOGNON ..... Physique.  
 DONZELOT .... Pathologie médicale.  
 FEY ..... Urologie.  
 GALLIARD .... Parasitologie.  
 GASTINEL ..... Bactériologie.  
 GATELLIER ... Pathologie chirurgicale.  
 DE GAUDART D'ALLAINES.. Pathologie  
                                           chirurgicale.  
 GAYET ..... Physiologie.  
 GIROUD ..... Histologie.  
 HAGUENAU ... Pathologie médicale.  
 HALPHEN ..... Oto-rhino-laryngologie.  
 HAZARD ..... Pharmacologie.  
 HUGUENIN .... Anatomie pathologique.  
 JOANNON ..... Hygiène.  
 LABBÉ (Henri).. Chimie biologique.  
 LACOMME ..... Obstétrique.

### MM.

LANTUÉJOUL .. Obstétrique.  
 LAROCHE (G.).. Pathologie médicale.  
 LEMAIRE ..... Pathologie expérimentale.  
 LEVEUF ..... Pathologie chirurgicale.  
 M<sup>lle</sup> J. LÉVY ... Pharmacologie.  
 LÉVY-VALENSI. Neurologie et Psychiâtrie.  
 MOREAU ..... Pathologie médicale.  
 MOULONGUET.. Pathologie chirurgicale.  
 MOUQUIN ..... Pathologie médicale.  
 OBERLING .... Anatomie pathologique.  
 PETIT-DUTAILLIS. Pathologie chirurgicale.  
 PIÉDELIEVRE .. Médecine légale.  
 PORTES ..... Obstétrique.  
 QUÉNU ..... Pathologie chirurgicale.  
 RICHEL ..... Physiologie.  
 SANNIÉ ..... Chimie biologique.  
 SÈNEQUE ..... Pathologie chirurgicale.  
 SÉZARY ..... Dermatologie et Syphili-  
                                           graphie.  
 TROISIER ..... Pathologie expérimentale.  
 TURPIN ..... Pathologie médicale.  
 VALLERY-RADOT (Pasteur)... Pathologie  
                                           médicale.  
 VELTER ..... Ophtalmologie.  
 VIGNES ..... Obstétrique.  
 WILMOTH ..... Pathologie chirurgicale.

## III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

### POUR LE SERVICE DES EXAMENS

### MM.

ALGLAVE ..... Pathologie chirurgicale.  
 BUSQUET ..... Pharmacologie.  
 CHAILLEY-BERT. Physiologie.

### MM.

LEROUX ..... Anatomie pathologique.  
 NEVEU-LEMAIRE. Parasitologie.  
 ZIMMERN ..... Physique.

# IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

## A TITRE PERMANENT

|                        | MM.       |                        | MM.          |
|------------------------|-----------|------------------------|--------------|
| Clinique médicale.     | ABRAMI.   | Clinique obstétricale. | LE LORIER.   |
|                        | AUBERTIN. |                        | LEVY-SOLAL.  |
|                        | BRULÉ.    |                        | METZGER.     |
|                        | CHIRAY.   | Clinique chirurgicale. | BASSET.      |
|                        | DUVOIR.   |                        | CADENAT.     |
| Clinique obstétricale. | HARVIER.  |                        | HEITZ-BOYER. |
|                        | LIAN.     |                        | MOCQUOT.     |
|                        | ÉCALLE    |                        | MOURE.       |
|                        | GUÉNIOT.  |                        | SCHWARTZ.    |

## V. — CHARGÉS DE COURS

| MM.                       |                      |
|---------------------------|----------------------|
| CHAILLEY-BERT, agrégé ... | Éducation physique.  |
| FREY .....                | Stomatologie.        |
| LEDOUX-LEBARD .....       | Radiologie clinique. |
| WEIL-HALLÉ .....          | Puériculture.        |

---

*Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.*

A M. LE PROFESSEUR NOBECOURT

Professeur de Clinique médicale des Enfants  
Membre de l'Académie de Médecine  
Officier de la Légion d'honneur

*Qui nous a fait le grand honneur de bien  
vouloir accepter la présidence de notre thèse.*

A M. LE DOCTEUR MARTIN

Directeur de l'Institut Pasteur  
Membre de l'Académie de Médecine  
Grand Officier de la Légion d'honneur

A MON MAÎTRE

M. LE DOCTEUR DARRÉ

Médecin de l'Hôpital des Enfants-Malades  
Médecin de l'Hôpital Pasteur  
Chevalier de la Légion d'honneur

A MES MAÎTRES DANS L'INTERNAT

M. LE PROFESSEUR VAQUEZ

Membre de l'Académie de Médecine  
Commandeur de la Légion d'honneur  
Médecin honoraire des Hôpitaux

M. LE DOCTEUR MILHIT

Médecin de l'Hôpital Hérold  
Officier de la Légion d'honneur

M. LE DOCTEUR HERSCHER

Médecin de l'Hôpital Lariboisière  
Chevalier de la Légion d'honneur

M. LE DOCTEUR RAVAUT

Membre de l'Académie de Médecine  
Médecin de l'Hôpital Saint-Louis  
Officier de la Légion d'honneur

A MES MAÎTRES DANS LES HÔPITAUX

*Stage :*

1925. M. LE PROFESSEUR WIDAL (*in memoriam*)  
M. LE PROFESSEUR GOSSET  
M. LE PROFESSEUR AGRÉGÉ RIBIERRE (*in memoriam*)

*Externat :*

1926. M. LE PROFESSEUR GOSSET  
1927. M. LE DOCTEUR DARRÉ

*Internat provisoire :*

1928. M. LE DOCTEUR CANTONNET  
1929. M. LE PROFESSEUR AGRÉGÉ BOULIN

*Internat :*

1930. M. LE PROFESSEUR VAQUEZ  
1931. M. LE DOCTEUR MILHIT  
M. LE DOCTEUR HERSCHER  
1932-1933. M. LE DOCTEUR RAVAUT  
1933-1934. M. LE DOCTEUR DARRÉ

A MES MAÎTRES

M. LE DOCTEUR CHARRIER

Chirurgien des Hôpitaux

M. LE PROFESSEUR AGRÉGÉ DONZELOT

M. LE PROFESSEUR AGRÉGÉ MOUQUIN

Médecins des Hôpitaux

M. LE DOCTEUR FERRAND

Médecin-assistant de l'Hôpital Saint-Louis

M. LE DOCTEUR LOISEAU

M. LE DOCTEUR LAFFAILLE

De l'Institut Pasteur

M<sup>lle</sup> LE DOCTEUR LANDOWSKI

Médecin-assistant de l'Hôpital des Enfants-Malades

A MES CONFÉRENCIERS

M. LE PROFESSEUR AGRÉGÉ HUGUENIN

M. LE DOCTEUR GÉRARD-MARCHANT

M. LE DOCTEUR LENORMAND

M. LE DOCTEUR GANEM

A MES COLLÈGUES D'INTERNAT

AUX MIENS ET A MES AMIS

# LA POSOLOGIE DU SÉRUM ANTITOXIQUE DANS LE TRAITEMENT DE LA DIPHTÉRIE

---

ÉTUDE CLINIQUE — ESSAIS EXPÉRIMENTAUX

---

## Introduction

---

En 1883, Klebs décrit le bacille diphtérique dont Loeffler, l'année suivante, fait une étude complète. Roux et Yersin, en 1888, découvrent la toxine responsable des accidents précoces et tardifs observés au cours de la maladie. Behring et Kitasato en 1890, mettent en évidence des antitoxines dans le sérum des animaux immunisés par l'injection de toxines diphtérique et tétanique. Quatre ans plus tard, dans une retentissante communication au Congrès de Budapest de 1894, Roux et Martin annoncent qu'ils ont réussi à préparer un sérum antidiphtérique dont trois années d'étude permettent d'affirmer le haut pouvoir préventif et le pouvoir curatif dans certaines conditions.

Les premiers essais faits avec Chaillou dans le service de Jules Simon à l'Hôpital des Enfants-Malades sont suivis d'une baisse considérable de la mortalité qui tombe de 51,7 % à 24,5 %.

Dès lors, tous les espoirs semblent permis. On croit posséder dans le sérum antidiphtérique l'arme qui permettra enfin de juguler la maladie. Mais la grave épidémie de 1901-1902, entraînant une énorme recrudescence de la mortalité, amène une première déception.

Le sérum se montrerait-il déjà inefficace ? De fait, alors que les années précédentes, l'injection de 10 cmc. de sérum suffisait à guérir une angine couenneuse, on voit au cours de cet hiver meurtrier des angines graves entraîner la mort malgré l'injection plusieurs fois répétée de 20 cmc. de sérum de Roux.

Aussi, à la suite de Marfan, on tente déjà d'augmenter les doses, sans toutefois dépasser le volume total de 80 cmc.

Les années suivantes cependant, la confiance dans le sérum renaît avec la baisse de la morbidité. Mais une nouvelle épidémie survient-elle qu'on accuse à nouveau ce dernier de son action insuffisante. Si les angines communes guérissent rapidement, les angines malignes, par contre, sont encore trop souvent mortelles ; sans doute, cela tient-il à ce que le traitement habituellement appliqué n'est pas assez énergique. C'est ce que semble confirmer la communication de Méry, Weill-Hallé et Parturier qui apportent devant la Société Médicale des Hôpitaux, en 1909, 18 observations d'angines graves et de paralysies traitées par la « sérothérapie intensive », toutes suivies de guérison. Les auteurs préconisent les injections répétées jusqu'à la disparition des fausses membranes de doses « massives » atteignant 30 cmc. à 60 cmc. par jour, doses qui, à l'époque, semblent considérables. Dans la discussion qui suit cette communication, Netter avoue qu'il n'a jamais osé atteindre des doses aussi élevées, mais se déclare prêt à les essayer et Comby, s'étonnant de celles préconisées par Méry, les qualifie de « formidables ».

Cependant, malgré « l'efficacité remarquable des hautes doses de sérum dans le traitement des angines malignes », les diphthéries toxiques continuent à faire des victimes. Frappés de ces échecs, cliniciens et chercheurs s'acharnent à varier les modalités de la sérothérapie. On essaie d'abord de modifier les voies d'introduction du sérum. A la suite des travaux de Morgenroth et Lévy (1912), Weill-Hallé, en 1919, conseille de recourir à la voie intra-musculaire ; il précise que l'injection unique et massive de 500 à 600 unités antitoxiques par kilogr. demeure suffisante dans la plupart des cas moyens et graves.

On discute ensuite la valeur des sérums généralement employés. On associe au sérum antidiphthérique le sérum anti-streptococcique ou antipneumococcique dans les formes à infection mixte ; on tente de fabriquer de nouveaux sérums qui seraient non seulement antitoxiques, mais encore antimicrobiens ; ces derniers cependant, entre les mains de différents auteurs, ne donnent pas toujours de meilleurs résultats.

Enfin, et surtout, on continue à augmenter les doses de façon

impressionnante. En 1922, Lereboullet proclame qu'il faut « frapper vite, fort et longtemps ». Les injections quotidiennes de 20 cmc. à 100 cmc. doivent être répétées jusqu'à la chute des fausses membranes et prolongées à dose moindre pendant la convalescence pour éviter l'apparition des paralysies. Cette règle est suivie. On arrive ainsi à injecter un demi-litre de sérum dans les formes communes et à dépasser un litre dans les formes malignes. La recrudescence de la diphtérie dans le second semestre de 1926 incite à continuer dans cette voie. On injecte alors communément 60.000 unités antitoxiques dans les formes bénignes, 200 cmc. par jour dans les formes malignes, voire même davantage dans les diphtéries traitées tardivement pour « regagner le temps perdu ». A l'étranger, il en est de même : les doses répétées de 30.000 unités sont courantes aux Etats-Unis ; en Argentine, il est habituel d'injecter 100.000 unités le premier jour ; Bie, à Copenhague, prétend obtenir des résultats particulièrement favorables grâce aux injections massives de 100.000 à 800.000 unités par voies sous-cutanée, intra-musculaire et intra-veineuse.

Cette « débauche de sérum », comme l'a dit Comby, tend cependant à s'arrêter. De toutes parts, dès 1929, des protestations s'élèvent contre le dogme des doses massives. On s'aperçoit que ni les observations cliniques ni les données expérimentales ne justifient leur emploi et l'on commence à souhaiter le retour aux doses modérées et raisonnables. Malgré cette réaction, le trouble jeté dans la posologie de la sérothérapie demeure considérable. Il suffit pour s'en rendre compte de lire la discussion qui suit la récente communication de L. Willemin-Clog et H. Muller à la Société de Pédiatrie (séance du 20 février 1934). Les avis se partagent en ce qui concerne les doses de sérum à injecter, ses voies d'introduction, l'utilité des injections répétées, la qualité du sérum qu'il convient d'employer, son efficacité dans le traitement des paralysies.

Ainsi, depuis quarante ans, malgré le très grand nombre de travaux cliniques et expérimentaux concernant le traitement sérothérapique de la diphtérie, le désaccord persiste sur la plupart des points.

Par contre, deux faits, solidement acquis, demeurent indiscutés : le *pouvoir préventif* du sérum antidiphtérique d'une

part, son effet curatif *dans certaines conditions* d'autre part.

Le sérum antidiphtérique, on ne saurait trop le répéter, est un sérum avant tout préventif. Il protège l'animal contre l'inoculation ultérieure d'une dose mortelle de toxine. Il protège l'homme, vivant en milieu contaminé, contre l'agression microbienne spécifique pendant un temps assez long.

Le sérum n'est curatif chez l'animal qu'à condition d'être injecté dans un délai assez court après l'inoculation d'une quantité mortelle de toxine. Il n'est également curatif chez l'homme que si l'injection est faite à temps, c'est-à-dire dans un délai, variable avec la virulence du germe et son pouvoir toxigène, mais toujours assez court après le début de la maladie.

Puisqu'il en est ainsi, il ne faut raisonnablement attendre du sérum que ce qu'il peut donner. C'est faute de s'être souvenu de ces deux propriétés fondamentales du sérum, bien mises en évidence par Roux et Martin dès 1894, que l'on s'est laissé peu à peu entraîner à pratiquer une sérothérapie parfois désordonnée.

Chercher à fixer la dose de sérum minima nécessaire pour guérir une diphtérie reste illusoire. Par contre, la détermination de la dose suffisante pour amener la guérison dans chaque forme de la maladie peut être plus aisément fixée. C'est ce que nous avons essayé de préciser au cours de notre dernière année d'internat passée dans le service du D<sup>r</sup> Darré, à l'hôpital des Enfants-Malades.

Notre travail, à défaut d'originalité, n'a qu'un mérite : celui d'avoir été élaboré sans aucune idée préconçue, sans chercher à vérifier telle opinion ou telle hypothèse. Nous avons observé les faits tels qu'ils se sont présentés à nous, sans les déformer et nous apportons simplement les conclusions que nous pouvons tirer de leur constatation. Ceci constitue la première partie de ce travail pour lequel notre Maître, M. Darré, nous fut d'un si grand secours.

Dans une deuxième partie, nous avons tenté de préciser quelques points concernant le devenir de l'antitoxine injectée aux malades atteints de diphtérie et traités par le sérum. Nous devons à l'obligeance de M. le D<sup>r</sup> Martin qui nous a ouvert son laboratoire à l'Institut Pasteur, à celle de M. Loiseau et à M. Lafaille qui nous

a enseigné la technique que nous avons suivie au cours de nos essais expérimentaux d'avoir pu faire quelques constatations dont nous apportons les résultats. Qu'ils veuillent bien trouver ici nos sincères remerciements.

---



# PLAN

---

## PREMIÈRE PARTIE

### ÉTUDE CLINIQUE

#### I. — LE SÉRUM EMPLOYÉ.

#### II. — Voies d'introduction du sérum.

- a) Avantages. Inconvénients. Technique.
- b) Choix des voies d'introduction.

#### III. — TRAITEMENTS ADJUVANTS.

#### IV. — LES MALADES.

- 1° Le début de l'affection ;
- 2° La forme clinique qu'elle revêt ;
- 3° L'âge du malade ;
- 4° La notion d'épidémie.

#### V. — POSOLOGIE DU SÉRUM.

##### A) Angines légères.

Dose de sérum préconisée.

##### B) Angines communes.

Doses de sérum préconisées.

Groupe A.

Groupe B.

Modalités des injections.

Injection unique ou injections répétées.

Variété du sérum utilisé.

##### C) Angines malignes.

###### a) Angines hypermalignes.

Observations.

Conclusions.

###### b) Angines malignes.

Observations.

Etude des observations.

Conclusions.

Influence de la précocité du traitement.  
Influence de la dose totale de sérum injecté.  
Influence d'une première dose massive.  
Influence de l'injection de sérum par voie veineuse.  
Injection unique ou injections répétées de sérum.  
Variété du sérum employé.

- D) Croups.  
Dose de sérum préconisée.
- E) Coryzas diphtériques.  
Dose de sérum préconisée.
- F) Conjonctivites diphtériques.  
Dose de sérum préconisée.
- G) Paralysies diphtériques.  
Observations.  
Conclusions.  
Inutilité de la sérothérapie curative.  
Conditions de succès de la sérothérapie préventive.
- H) Posologie du sérum chez les vaccinés.
- I) Posologie du sérum et accidents sériques.

## DEUXIÈME PARTIE

### ESSAIS EXPÉRIMENTAUX

#### I. — TECHNIQUE EMPLOYÉE.

Méthode de Römer.  
Méthode d'Ehrlich.  
Choix de la méthode.

#### II. — LES FAITS OBSERVÉS.

- A, Teneur du sérum en antitoxine avant la sérothérapie.
  - a) Chez les diphtériques.
  - b) Chez les témoins.
- B. Teneur en antitoxine du sérum des diphtériques soumis à la sérothérapie spécifique.
  - a) Taux maximum de l'antitoxine.
  - b) Variations de la teneur en antitoxine dans les jours et les semaines qui suivent les injections de sérum.
  - c) Relations entre l'apparition de paralysies et la teneur du sang en antitoxine.
- C. Teneur en antitoxine du sérum des témoins soumis aux injections de sérum antidiphtérique.

# PREMIÈRE PARTIE

## ÉTUDE CLINIQUE

---

Dans cette première partie de notre travail, nous nous occuperons uniquement du traitement de la diphtérie par le sérum, laissant entièrement de côté le traitement préventif de l'affection.

### I

## Le sérum employé

---

Nous avons brièvement rappelé que l'insuffisance souvent constatée des résultats obtenus par la sérothérapie ainsi que la fréquence des accidents sériques amenèrent les chercheurs à modifier la fabrication des sérums dans le but de les rendre à la fois plus maniabiles et plus efficaces.

*Les sérums purifiés*, l'épuration portant à la fois sur la quantité et la qualité des albumines du sérum, exposent moins souvent aux accidents sériques que les sérums ordinaires, mais leur valeur thérapeutique est discutée.

Si donc leur emploi à titre préventif se trouve pleinement justifié, la majorité des auteurs reste fidèle au sérum ordinaire dans le traitement curatif de la diphtérie.

*Les sérums concentrés* présentent sur les sérums ordinaires l'avantage d'offrir sous un faible volume une haute teneur en antitoxine et de permettre ainsi de réduire la quantité de sérum à injecter. Mais les diverses manipulations que nécessite leur obtention diminuent leur vitesse de résorption (Ramon).

En outre, la vitesse de floculation en présence d'une même toxine des sérums concentrés et purifiés est moindre que celle des sérums ordinaires. Or, cette vitesse de floculation traduit l'avidité de l'antitoxine pour la toxine (Schmidt), elle est en rapport direct avec le pouvoir curateur d'un sérum contre l'infection expérimentale. Il s'ensuit que les sérums modifiés artificiellement ont une activité curatrice moindre que les sérums ordinaires.

*Les sérums dits « antimicrobiens »* s'opposent aux sérums antitoxiques par ce fait qu'ils sont obtenus par l'injection au cheval producteur, non seulement de toxines mais aussi de germes microbiens vivants. Leur valeur thérapeutique s'est montrée variable. Ainsi, Grenet et Delarue (1927) ont vu par leur emploi la mortalité diminuer et les fausses membranes tomber plus rapidement qu'avec le sérum ordinaire. Ramon, Debré et Thiroloix par contre, expérimentant sur le cobaye un sérum antimicrobien préparé par Legroux (1931), concluent à l'identité d'action vis-à-vis de l'infection expérimentale de ce sérum et du sérum simplement antitoxique. La même année cependant, Marquézy, traitant 28 cas d'angines malignes à l'aide d'un sérum antitoxique et antimicrobien concentré et désalbuminé, n'aurait constaté aucun décès.

Ces recherches nous paraissent présenter surtout un très grand intérêt théorique. Par contre, l'obtention de tels sérums présente de réelles difficultés d'ordre matériel ne permettant pas actuellement leur utilisation sur une grande échelle.

Ainsi donc, les sérums « antimicrobiens » de même que les sérums antitoxiques artificiellement modifiés présentent tous des inconvénients qui en limitent l'emploi.

Pour ces raisons et aussi pour des raisons d'ordre pratique, nous avons traité nos diphtériques avec des sérums antitoxiques, ni concentrés, ni purifiés, livrés dans le commerce par l'Institut Pasteur. Ils sont obtenus par l'hyperimmunisation des chevaux à l'aide d'un mélange d'anatoxine (toxine atténuée par l'action combinée du formol et de la chaleur ménagée) et d'une substance inerte (tapioca). La toxine provient d'une souche du bacille américain W. Park et A. Williams entretenue au laboratoire depuis de nombreuses années. Les chevaux fournissent des sérums dont la teneur en antitoxine est variable. On les mélange

de façon à obtenir des échantillons titrant un nombre fixe d'unités antitoxiques par cmc. Les modifications apportées par Ramon à la vaccination des chevaux permettent en certains cas l'obtention de sérums « spontanément » très riches en antitoxine, sans qu'il soit besoin par conséquent de les concentrer pour atteindre ce résultat.

Nous avons utilisé 2 sérums :

l'un, titrant 300 unités antitoxiques par cmc. que nous appellerons  
sérum à 300 unités

l'autre, titrant 1.000 unités antitoxiques par cmc. que nous appellerons  
sérum riche ou serum à 1.000 unités.

Remarquons que ces sérums sont notablement plus riches en antitoxine que ceux employés jadis, dont le titre ne dépassait guère 75 à 200 unités antitoxiques par cmc.

---

## II

### Voies d'introduction du sérum

---

#### a) Avantages. Inconvénients. Technique.

1° *Voie buccale.* Nous ne ferons que mentionner pour l'éliminer la voie buccale. Cette méthode de traitement n'a jamais rallié que quelques isolés. Elle est rapidement et définitivement tombée dans l'oubli à cause de son inefficacité absolue et du danger de l'inaction thérapeutique à laquelle elle expose.

2° *La voie sous-cutanée* fut seule employée au début de la sérothérapie et pendant vingt-cinq ans. L'injection peut être pratiquée à la face externe de la cuisse ou plus avantageusement sous la peau de l'hypochondre.

3° *La voie intra-musculaire* est de date plus récente. — Elle fut utilisée à la suite des travaux de Morgenroth et Lévy (1912). Ces auteurs, s'inspirant des recherches de Meltzer et Auer sur la rapidité de résorption des alcaloïdes introduits dans les muscles, ont comparé le pouvoir absorbant du tissu cellulaire, du muscle et du sang pour un sérum antidiphthérique titrant 1.000 unités antitoxiques par cmc. A cet effet, ils injectaient à des lapins 1 cmc. de sérum par l'une de ces trois voies, puis prélevaient, à des moments différents, du sang dont ils mesuraient l'action neutralisante vis-à-vis d'une toxine préalablement titrée. Ils sont arrivés ainsi aux conclusions suivantes :

A la suite de l'injection intra-veineuse de sérum, l'absorption de l'antitoxine est immédiate, la concentration du sang en antitoxine est d'emblée maxima ; mais elle diminue au bout de huit heures, elle décroît rapidement et les  $\frac{2}{3}$  de l'antitoxine sont éliminés dès la fin des vingt-quatre premières heures.

A la suite de l'injection sous-cutanée, l'absorption de l'antitoxine est très lente, très progressive, sa concentration maxima n'est obtenue qu'en deux à trois jours ; mais son élimination est très lente également.

A la suite de l'injection intra-musculaire, le pouvoir antitoxique commence à se manifester dans le sang vers la quatrième ou la cinquième heure ; vers la huitième heure, la concentration équivaut à celle déjà décroissante qui aurait été obtenue par voie intra-veineuse ; elle augmente ensuite et atteint sa valeur maxima entre la vingt-quatrième et la quarante-huitième heure.

En résumé, l'injection intra-musculaire présente sur l'injection sous-cutanée l'avantage d'une absorption beaucoup plus rapide et sur l'injection intra-veineuse celui d'une élimination beaucoup plus lente. Aussi Weill-Hallé, utilisant ces résultats expérimentaux, préconise en 1919 la voie intra-musculaire pour l'injection de sérum antidiphtérique. Elle permet au sérum d'être plus rapide dans son action que par voie sous-cutanée ; celui-ci en outre est souvent mieux toléré. L'injection intra-musculaire, qui doit être profonde, peut être pratiquée dans la masse sacro-lombaire, à la face externe de la cuisse ou mieux dans la fesse.

4° *La voie intra-veineuse* offre sur les voies d'introduction précédentes, l'avantage indiscutable d'amener dans le sang circulant une concentration d'emblée maxima d'antitoxine.

Ses inconvénients, en dehors de la rapide élimination de l'antitoxine injectée, sont surtout d'ordre pratique : difficulté de l'injection chez les très jeunes enfants, dont les veines sont souvent peu accessibles et chez les malades gravement atteints et agités chez lesquels un brusque mouvement de défense peut entraîner une syncope mortelle ; quant aux accidents de choc (anaphylaxie ou intolérance), ils nous paraissent très rares si les précautions d'usage sont convenablement prises. Pour les éviter, on peut diluer le sérum à injecter dans l'eau physiologique ou glucosée isotonique. Cette pratique nous a paru inutile ; nous nous sommes toujours contentée d'injecter le sérum très lentement en aspirant plusieurs fois dans la seringue le sang circulant au cours de l'injection. De plus, ayant toujours associé l'injection

intra-veineuse de sérum à l'injection par les deux autres voies, nous avons toujours fait précéder l'injection intra-veineuse, chez les sujets suspects d'être en état d'anaphylaxie, d'une injection minime par voie sous-cutanée, puis de la dose totale prescrite par voie combinée sous-cutanée et intra-musculaire, selon la méthode de Besredka.

En utilisant constamment cette technique, nous n'avons jamais observé d'accidents ni même d'incidents à la suite de l'injection intra-veineuse de sérum. Nous sommes d'accord sur ce point avec Weill-Hallé, avec Janet et Heitz. Ces derniers auteurs n'ont pas vu survenir d'accidents à la suite d'injections quotidiennes de sérum par voie intra-veineuse qu'ils poursuivaient jusqu'aux accidents sérieux.

5° *La voie intra-rachidienne.* — Nous ne la signalons que pour mémoire. Son emploi n'est nullement justifié, même pas chez les malades atteints de paralysies diphtériques dans le liquide céphalo-rachidien desquels on ne trouve pas de toxine (de Lavergne et Zœller, 1921). Cette voie d'introduction ne doit pas être retenue.

#### **b) Choix des voies d'introduction.**

Ne revenant pas sur leurs avantages respectifs, nous indiquons seulement la façon dont nous avons procédé. Sauf indications particulières, nous avons systématiquement injecté la dose de sérum voulue moitié par voie sous-cutanée et moitié par voie intra-musculaire (les deux injections étant pratiquées immédiatement l'une après l'autre), de façon à obtenir la résorption relativement rapide de l'antitoxine et son élimination relativement lente. Cette injection combinée de sérum par les deux voies est adoptée depuis longtemps par de nombreux auteurs avec quelques variantes. Nous n'avons jamais fait qu'une injection combinée par jour. Cette injection a été unique ou répétée plusieurs jours de suite. Nous y avons associé quelquefois l'injection intra-veineuse de sérum. Celle-ci a été réservée aux formes malignes, dans certaines conditions. La rapidité de l'intervention étant ici capitale, l'injection intra-veineuse, qui permet de gagner quelques heures, est logique. Dénuée de danger quand elle est pratiquée prudemment, elle nous a paru offrir de réels avantages.

### III

## Traitements adjuvants

---

#### 1<sup>o</sup> TRAITEMENT LOCAL.

La désinfection du naso-pharynx constituait avant l'ère de la sérothérapie le seul traitement des angines diphthériques. Bien des auteurs lui restent fidèles et continuent à associer aux injections de sérum l'antisepsie nasale et les lavages de gorge (Comby, Lereboullet). Nous pensons que ces pratiques sont souvent inopérantes, toujours inutiles dans les formes moyennes et plutôt nuisibles dans les formes graves. Elles risquent en effet de traumatiser les muqueuses et de favoriser ainsi à leur niveau la résorption de toxine. En outre, elles entraînent, sans grand avantage, une fatigue supplémentaire chez les enfants déjà asthénisés du fait de l'intoxication. Pour ces raisons, nous nous en sommes abstenu.

#### 2<sup>o</sup> MÉDICATIONS ADJUVANTES.

Chaque fois que l'état général du malade le réclamait, nous l'avons soutenu par des injections répétées de solucamphre, d'extract surrénal, de strychnine (cette dernière par voie sous-cutanée et parfois intra-veineuse). Ces injections associées ont été systématiques dans les formes malignes et dans les paralysies. Nous avons employé les injections répétées biquotidiennes d'ouabaïne par voie intra-veineuse ou à son défaut par voie intra-musculaire chaque fois qu'elles nous ont paru utiles, sans attendre l'apparition de troubles du rythme et d'une chute importante de la tension artérielle. Les injections sous-cutanées ou intra-rectales de sérum glucosé ont été largement utilisées.

### 3° TUBAGE. TRACHÉOTOMIE.

Nous n'avons pas eu l'occasion de pratiquer de trachéotomie.

Par contre, nous avons dû tuber un grand nombre de croups, le plus souvent dès leur entrée à l'hôpital, beaucoup plus rarement après quelques heures ou quelques jours d'observation.

Nous avons cru utile de donner ces détails sur la façon dont nous avons traité nos malades, en particulier sur les médications adjuvantes employées dans les formes malignes, qui jouent — bien que pour une faible part — un rôle non négligeable dans l'évolution favorable d'un grand nombre de cas.

---

## IV

### Les malades

---

Lorsqu'on veut juger de la valeur d'une thérapeutique, la première difficulté à laquelle on se heurte est de l'appliquer à des cas aussi comparables que possible. Cette difficulté est réalisée au plus haut point en matière de diphtérie. C'est faute de s'être attachés à la surmonter que bien des auteurs, en France comme à l'étranger, ont fourni des statistiques trop souvent inutilisables.

Nous pensons qu'il est de toute nécessité de préciser avec le plus grand soin les points suivants :

#### 1° LE DÉBUT DE L'AFFECTION.

Quand commence une diphtérie ?

On sait la pauvreté des signes fonctionnels et des signes généraux qui accompagnent en règle la diphtérie nasale et pharyngée. L'enfant ne se plaint pas toujours de la gorge ou la fatigue qu'il accuse est négligée. Pour cette raison, l'entourage fait presque toujours remonter le début de la maladie à la première constatation médicale, ce qui n'est qu'exceptionnellement réalisé dans le milieu hospitalier où nous avons observé. Aussi, pour tenter de préciser ce point capital, avons-nous interrogé nous-même les familles de nos malades, chaque fois que cela nous a été possible.

Nous avons admis que la maladie était déjà déclarée lorsque l'enfant se plaignait nettement de la gorge ou d'une douleur cervicale, quand la température, dûment prise, s'était montrée anormalement élevée, quand était apparu un coryza précédant

la localisation des fausses membranes sur le pharynx, ou quand une mère avertie avait elle-même constaté « du blanc dans toute la gorge ».

Cette façon de procéder a l'inconvénient de nous amener à tenir compte de constatations faites par autrui, mais elle a l'avantage de répondre à la réalité. C'est pourquoi nous l'avons adoptée.

## 2° LA FORME CLINIQUE QUE REVÊT L'AFFECTION.

Sans doute est-il facile de grouper les cas observés en coryzas sans localisation pharyngée, croupes avec ou sans angine, conjonctivites, paralysies.

La difficulté commence avec le classement des angines.

La classique distinction entre angines communes et angines malignes nous paraît très insuffisante. Elle tire son mérite de sa valeur didactique, mais elle ne correspond que de loin aux faits observés.

Tous les auteurs s'en sont nécessairement écartés en ajoutant aux deux formes classiquement décrites des formes légères, sévères, graves, toxiques, hypertoxiques, adjectifs n'ayant — pour nous — de valeur que s'ils sont suivis d'une définition aussi précise que possible (ce qui ne fut pas toujours fait).

Sans prendre plaisir à multiplier les formes cliniques des angines diphtériques, nous avons cru nécessaire cependant de les grouper en angines légères, angines communes et angines malignes, les deux derniers groupes étant eux-mêmes subdivisés en sous-groupes. Nous définirons plus loin ce que nous entendons par ces appellations. Empressons-nous d'ajouter que nous ne sommes pas dupe de cette classification. Elle est bien entendu schématique, mais suffisante cependant pour permettre de faire entrer dans chacun des cadres ainsi créés l'immense majorité des cas observés.

Nous n'avons hésité que pour un nombre très restreint d'entre eux, ce qui s'explique aisément si l'on songe qu'il existe cliniquement tous les intermédiaires entre la plus bénigne et la plus maligne des angines diphtériques.

### 3° L'ÂGE DU MALADE.

Nous avons toujours mentionné l'âge du malade et nous en avons tenu compte dans la comparaison des résultats obtenus.

### 4° LA NOTION D'ÉPIDÉMIE.

Il est certain que la diphtérie revêt au cours de certaines épidémies une gravité toute particulière ; ce facteur à lui seul rend difficilement comparables les statistiques apportées par les auteurs observant dans des pays différents, au cours d'années différentes.

De plus, il est de notion courante que la diphtérie est plus meurtrière en hiver qu'en été. Pendant l'année où nous avons suivi les diphtériques hospitalisés aux Enfants-Malades, nous avons pu vérifier à nouveau cette notion solidement acquise ; elle s'est révélée exacte dans l'ensemble, mais nous avons cependant observé pendant les mois chauds et secs, en particulier en juin, un grand nombre de formes malignes mortelles.

Afin de nous mettre autant que possible à l'abri des causes d'erreur qu'entraînent ces différences saisonnières dans la gravité de l'affection, les entrants de chaque mois, appartenant au même groupe, ont été traités, les uns par des doses faibles de sérum, les autres par des doses fortes.

\* \* \*

Ces quelques points étant précisés, nous pensons avoir fait le nécessaire pour que les cas observés dans chaque groupe soient aussi exactement comparables que possible.

Nous avons alors étudié la posologie de la sérothérapie de la façon suivante : aux enfants présentant des diphtéries en tous points comparables, nous avons injecté des doses variables ; nous avons noté rigoureusement les résultats obtenus en nous basant d'une part sur la chute des fausses membranes dans les cas évoluant vers la guérison sans complications, d'autre part sur l'apparition de complications et sur la terminaison dans les formes évoluant de façon moins heureuse.

Nous avons noté les doses de sérum injecté en unités antitoxiques et non en volume. La variété du sérum employé a toujours été précisée. Nous n'avons pas en règle tenu compte du poids de l'enfant dans nos prescriptions. Nous nous écartons ainsi de l'avis de nombreux auteurs qui schématisent la dose à injecter dans chaque cas en la rapportant au kilog de poids du corps. Nous pensons que cette manière de voir peut entraîner à pratiquer une sérothérapie insuffisante en particulier dans les formes graves du jeune enfant. La diphtérie pharyngée, à toxicité apparemment égale, est certainement plus grave dans la première enfance que plus tard. Il en est de même du croup. C'est là un fait d'observation clinique indiscutable. Dans l'ignorance absolue où nous sommes actuellement de la quantité de toxine élaborée *in vivo* par les germes diphtériques, de sa répartition dans l'organisme, du mécanisme de la neutralisation de la toxine par l'antitoxine injectée, il nous paraît téméraire de vouloir proportionner la dose de sérum injecté au poids corporel. Bien plus, nous pensons que, toutes choses étant égales d'ailleurs, le jeune enfant doit recevoir plus de sérum que l'enfant plus grand. Pour ces raisons, d'ordre empirique, nous n'avons tenu compte que de la gravité de l'affection dans les doses de sérums préconisées.

---

## Observations

---

Parmi les malades hospitalisés au Pavillon de la diphtérie du 15 avril 1933 au 15 avril 1934, nous ne retenons évidemment dans notre statistique que ceux chez lesquels le bacille diphtérique a pu être mis en évidence par la culture des exsudats.

Parmi ces derniers, nous éliminons 50 malades comprenant 38 porteurs de germes ne présentant aucune manifestation morbide de nature diphtérique et 12 malades atteints d'angines tellement atypiques que l'on peut discuter à leur sujet le point de savoir s'il s'agit vraiment d'angines diphtériques très anormales ou au contraire d'angines banales (érythémateuses ou lacunocryptiques) chez des porteurs de bacilles.

Il reste alors 341 diphtéries indiscutables qui se répartissent de la façon suivante :

|                        |        |
|------------------------|--------|
| Angines légères .....  | 46 cas |
| Angines communes.....  | 133 —  |
| Angines malignes ..... | 70 —   |
| Croups.....            | 32 —   |
| Coryzas.....           | 40 —   |
| Conjonctivites .....   | 8 —    |
| Paralysies.....        | 12 —   |

Nous envisagerons pour chacune de ces formes la posologie de la sérothérapie.

---

### A. — Angines légères.

**Définition.** — Les angines que nous avons appelées légères répondent à un des types cliniques suivants :

- soit une fausse membrane sur une amygdale ;
- soit une fausse membrane sur chaque amygdale, peu étendue, peu épaisse, peu adhérente ;
- soit des fausses membranes en îlots, non coalescentes.

Ces angines s'accompagnent ou non de coryza.

L'adénopathie est toujours modérée.

Il n'existe aucun signe d'intoxication.

\* \* \*

Nous avons observé 46 cas d'angine légère. La mortalité a été nulle. La guérison s'est effectuée sans complications, en particulier sans paralysies.

Nous avons divisé ces 46 cas en 2 groupes :

34 malades ont reçu plus de 10.000 unités antitoxiques :  
groupe I ;

les 12 autres ont reçu 10.000 unités au maximum : groupe II.

Ces 2 groupes étant absolument comparables du point de vue évolutif, seul, le délai de disparition des fausses membranes a pu nous permettre d'apprécier l'effet du traitement dans chacun d'eux.

#### GROUPE I : 34 cas

La chute des fausses membranes s'est effectuée :

En vingt-quatre heures chez 5 malades ayant reçu : 12.000 u. a. dans 2 cas.  
18.000 — — 1 —  
20.000 — — 2 —  
en 48 heures chez 12 malades ayant reçu 12.000 u. a. dans 4 cas  
15 à 20.000 — 4 —  
plus de 20.000 — 4 —

|                                           |                              |            |
|-------------------------------------------|------------------------------|------------|
| en 3 jours chez 15 malades ayant reçu     | 12.000 u. a.                 | dans 6 cas |
|                                           | 15 à 20.000                  | — 2 —      |
|                                           | plus de 20.000               | — 7 —      |
| en 4 et 6 jours chez 2 malades ayant reçu | 12.000 u. a. et 30.000 u. a. |            |

Dans tous ces cas, le traitement a été institué du premier au troisième jour de l'affection.

## GROUPE II : 12 cas.

La chute des fausses membranes s'est effectuée :

|                                        |             |            |
|----------------------------------------|-------------|------------|
| en 24 heures chez 7 malades ayant reçu | 6.000 u. a. | dans 3 cas |
|                                        | 9.000       | — 2 —      |
|                                        | 10.000      | — 2 —      |
| en 48 heures chez 4 malades ayant reçu | 6.000       | — 2 —      |
|                                        | 9.000       | — 1 —      |
|                                        | 10.000      | — 1 —      |
| * en 3 jours chez 1 malade ayant reçu  | 6.000 u. a. |            |

Le traitement a été institué du premier au huitième jour. Le seul cas traité le huitième jour a reçu 9.000 u. a.

En résumé, l'étude de ces 2 groupes ne permet pas de constater de différence appréciable selon les doses de sérum injecté dans le délai de chute des fausses membranes.

**Conclusions.** — Dans ces formes légères :

1° Il est inutile de dépasser 10.000 unités; la dose de 6.000 unités est suffisante.

2° Dans ces formes très peu toxiques, la chute des fausses membranes n'est pas influencée par la date de début du traitement par rapport au début de l'affection.

3° La dose suffisante étant ici minime, il est inutile de répéter les injections ; il est plus simple et sans inconvénient de pratiquer une injection unique.

## B. — Angines communes.

**Définition.** — Les angines communes sont caractérisées par des signes locaux plus ou moins marqués :

Soit des fausses membranes épaisses, blanchâtres, adhérentes, recouvrant les deux amygdales.

Soit des fausses membranes dépassant plus ou moins largement les amygdales, empiétant sur le voile du palais (piliers, luette), descendant sur la face postérieure du pharynx.

La muqueuse est rose et non œdématiée.

Ces angines s'accompagnent ou non de coryza uni ou bilatéral.

L'adénopathie, bilatérale, plus ou moins volumineuse, ne s'accompagne jamais de périadénite.

Il n'existe pas de signes d'intoxication sauf un peu de pâleur et d'albuminurie. Le taux de l'urée sanguine est voisin de la normale.

\* \* \*

Nous avons divisé le groupe assez vaste des angines communes ainsi définies en deux sous-groupes, en nous basant sur le siège et l'extension des fausses membranes.

Un fait est certain, c'est qu'il est des zones où la toxine est absorbée avec une rapidité particulière ; il en est ainsi des bronches, des fosses nasales (on sait la gravité des cryptodiphtéries), enfin du voile et du tiers postérieur de la voûte palatine. Il s'ensuit qu'une angine dans laquelle les fausses membranes empiètent sur le voile sera plus grave et se compliquera plus volontiers de paralysies qu'une angine dans laquelle les fausses membranes restent localisées sur les amygdales. C'est en nous basant sur ce fait que nous avons divisé le groupe des angines communes en deux sous-groupes A et B.

*Le groupe A* comprend les formes à localisation uniquement amygdalienne.

*Le groupe B* comprend les formes où les fausses membranes

dépassent les amygdales et s'étendent plus ou moins largement sur le voile, la voûte palatine ou la face postérieure du pharynx.

Nous étudierons la posologie du sérum successivement dans chacun de ces deux groupes.

Dans chacun d'eux, nous avons divisé les malades en deux lots : les uns ont reçu une dose moyenne de sérum, les autres une dose forte. Nous avons comparé leurs effets en nous basant sur deux éléments :

d'une part, le délai de chute des fausses membranes.

d'autre part, l'apparition de paralysies.

La mortalité en effet est ici négligeable : sur 133 cas d'angine commune, nous n'avons enregistré que 3 décès, parmi lesquels :

2 doivent être éliminés, la mort n'étant pas imputable à la diphtérie ; ils concernent des enfants de deux ans décédés le vingt-huitième et le trente-et-unième jour, l'un de rougeole compliquée de broncho-pneumonie et de mastoïdite, l'autre de broncho-pneumonie.

1 seul doit être retenu ; il concerne un enfant de 28 mois atteint d'angine commune : Amygdales recouvertes de F. M. épaisses, adhérentes ; coryza unilatéral ; adéno-pathie moyenne sans périadénite ; albuminurie légère.

Le traitement est institué tardivement, le huitième jour ; l'enfant reçoit 60.000 u. a. en deux jours ; la gorge est détergée le quatrième jour. La mort survient subitement le quarantième jour.

Le retard apporté à la sérothérapie nous paraît expliquer l'issue fatale malgré la dose énorme de sérum injecté qui n'a pas permis de regagner le temps perdu.

## GROUPE A

(fausses membranes ne dépassant pas les amygdales)

Ce groupe comprend 106 malades, tous porteurs d'une angine commune répondant au type que nous avons décrit plus haut.

Nous n'avons pas jugé nécessaire de donner leurs observations qui sont toutes superposables.

Ici encore, nous avons divisé ce groupe en 2 lots :

*Dans un premier lot* comprenant 67 cas, les malades ont reçu plus de 18.000 u. a.

*Dans un deuxième lot* comprenant 39 cas, les malades ont reçu au maximum 18.000 u. a.

### 1° Délai de chute des fausses membranes.

a) chez les 67 malades du 1<sup>er</sup> lot, la chute des fausses membranes s'est effectuée :

|                                                                |   |      |
|----------------------------------------------------------------|---|------|
| en 24 heures chez 1 malade ayant reçu 24.000 u. a.             |   |      |
| en 48 heures chez 8 malades ayant reçu 24.000 u. a. dans 2 cas |   |      |
| 30.000                                                         | — | 2 —  |
| plus de 30.000                                                 | — | 4 —  |
| en 3 j. chez 23 malades ayant reçu 20 à 30.000                 | — | 12 — |
| plus de 30.000                                                 | — | 11 — |
| en 4 j. chez 27 malades ayant reçu 20 à 30.000                 | — | 11 — |
| plus de 30.000                                                 | — | 16 — |
| en 5 à 7 j. chez 8 malades ayant reçu 20 à 30.000              | — | 3 —  |
| plus de 30.000                                                 | — | 5 —  |

Nous remarquons que la chute des fausses membranes dans 50 cas sur 67, soit dans les 3/4 des cas, s'est effectuée en trois ou quatre jours. Il a fallu trois jours au plus dans 32 cas et plus de trois jours (4 à 7 jours) dans 35 cas, soit dans la moitié des cas environ.

Les malades de ce lot ont été traités :

dans 50 cas, avant le 3<sup>e</sup> jour ou le 3<sup>e</sup> jour de l'affection au plus tard

— 15 — après le 3<sup>e</sup> jour

— 2 — le début de l'angine est resté indéterminé.

Nous n'avons pas noté qu'il y ait parallélisme entre le temps qu'a mis la gorge à se déterger après la première injection de sérum et celui qui s'est écoulé entre cette première injection et le début de l'affection.

b) chez les 39 malades du 2<sup>e</sup> lot, ayant reçu 18.000 u. a. au maximum, la chute des fausses membranes s'est effectuée :

|                                          |                       |        |
|------------------------------------------|-----------------------|--------|
| en 48 heures, chez 11 malades ayant reçu | 6 à 12.000 u. a. dans | 8 cas  |
|                                          | 15 à 18.000           | — 3 —  |
| en 3 jours, chez 22 malades ayant reçu   | 6 à 9.000             | — 9 —  |
|                                          | 15 à 18.000           | — 13 — |
| en 4 jours, chez 5 malades ayant reçu    | 12.000                | — 1 —  |
|                                          | 18.000                | — 4 —  |
| en 5 et 6 j. chez 3 malades ayant reçu   | 12.000                | — 2 —  |
|                                          | 15.000                | — 1 —  |

La chute des fausses membranes s'est effectuée en trois jours dans 21 cas sur 40, soit dans la moitié des cas comme dans le groupe précédent. La gorge a mis plus de trois jours (4 à 6 jours) à se déterger dans 8 cas sur 40, soit dans 1/5 des cas (au lieu de la moitié comme dans le groupe précédent).

Les 39 malades de ce lot ont été traités :

- 33 fois avant le 3<sup>e</sup> jour ou le 3<sup>e</sup> jour au plus tard
- 6 — après le 3<sup>e</sup> jour
- 2 — le début de l'angine n'a pu être précisé.

Nous n'avons pas noté ici non plus de parallélisme entre le délai de chute des fausses membranes et le temps écoulé entre le début de l'angine et la première injection de sérum.

\*  
\* \* \*

De la comparaison de ces chiffres, il résulte qu'une dose moyenne de sérum (18.000 u. a.) a la même action sur la chute des fausses membranes que des doses fortes ou considérables (allant jusqu'à 70.000 u. a.) ; ces dernières doses ne les font pas tomber plus vite.

Nous en tirons cette première conclusion qu'une dose totale de sérum atteignant 18.000 unités antitoxiques est amplement suffisante pour faire tomber les fausses membranes dans les délais normaux, c'est-à-dire en trois jours en moyenne.

Cette dose, à notre avis suffisante, est-elle nécessaire pour obtenir ce résultat ? Nous pensons qu'elle est encore exagérée.

En effet, 30 malades sur 40 ont reçu une dose de sérum inférieure à 18.000 u. a. soit :

|             |      |       |
|-------------|------|-------|
| 6.000 u. a. | dans | 2 cas |
| 9.000       | —    | 2 —   |
| 12.000      |      | 20 —  |
| 15.000      |      | 6 —   |

La chute des fausses membranes s'est effectuée en trois jours au maximum dans 26 cas sur 30. Remarquons que les 4 malades ayant reçu les doses de sérum les plus faibles, soit 6.000 et 9.000 u. a., ont obéi à la sérothérapie de la même façon. Nous n'osons pas en conclure qu'une dose de 6.000 unités soit suffisante pour obtenir la chute des fausses membranes dans les délais habituels, nos essais étant trop peu nombreux. Par contre, 20 malades, c'est-à-dire la moitié des malades du deuxième lot ont reçu 12.000 u. a. Ils se sont comportés, sous le rapport de la chute des fausses membranes comme ceux ayant reçu 18.000 u. a.

Nous nous croyons donc autorisée à conclure que, pour obtenir la guérison locale de l'angine, 18.000 unités antitoxiques constituent une dose qu'il est inutile de dépasser et que 12.000 unités suffisent.

## *2° Apparition des paralysies.*

Si cette dose de sérum est suffisante pour obtenir la guérison locale de l'affection, l'est-elle aussi pour mettre les malades à l'abri des paralysies ? Pour répondre à cette question, nous allons reprendre notre statistique.

Parmi les 106 malades appartenant au groupe A, 9 ont présenté des paralysies, soit 8,5 %. Ajoutons que cette proportion est peut-être un peu faible, quelques malades appartenant à ce groupe ayant quitté l'hôpital avant le quarante-troisième jour (date la plus tardive à laquelle sont apparues les paralysies dans les cas qui nous occupent) et échappé ainsi à notre observation.

Nous résumons ici les observations de ces 9 malades :

**Obs. 1.** — Z..., 8 ans. F. M. blanchâtres, épaisses, recouvrant les amygdales ; coryza droit ; adénopathie bilatérale moyenne ; traces d'alb. Traité le 7<sup>e</sup> jour : reçoit 60.000 u. a. en 3 jours. Gorge détergée en 4 jours. Le 36<sup>e</sup> jour, paralysie du voile qui dure 5 semaines. Dans la suite, aréflexie au niveau des membres inférieurs. Guérison. Enfant correctement vacciné 2 ans auparavant.

**Obs. 2.** — P..., 2 ans 1/2. F. M. sur chaque amygdale ; coryza unilatéral ; adénopathie bilatérale ; traces d'alb. Traité le 7<sup>e</sup> jour. Reçoit 44.000 u. a. en 3 jours. Gorge détergée en 4 jours. Le 32<sup>e</sup> jour, paralysie du voile qui ne se généralise pas. Guérison.

**Obs. 3.** — D..., 4 ans. F. M. épaisses, recouvrant les amygdales ; coryza bilatéral ; légère fétidité de l'haleine ; adénopathie bilatérale moyenne. Traité le 8<sup>e</sup> jour : reçoit 36.000 u. a. en 2 jours ; gorge détergée en 3 jours. Le 43<sup>e</sup> jour, paralysie du voile, pas de généralisation. Guérison.

**Obs. 4.** — D..., 6 ans 1/2. F. M. épaisses, adhérentes, sur les 2 amygdales. Coryza muqueux bilatéral ; grosse adénopathie sans périadénite ; alb. : 0,40. Traité le 6<sup>e</sup> jour : reçoit 30.000 u. a. (injection unique). Gorge détergée en 2 jours. Le 42<sup>e</sup> jour, paralysie du voile suivie d'une paralysie de l'accommodation. Guérison.

**Obs. 5.** — J..., 8 ans. F. M. recouvrant les amygdales. Pas de coryza. Adénopathie bilatérale moyenne. Traité le 8<sup>e</sup> jour : reçoit 18.000 u. a. (injection unique). Le 15<sup>e</sup> jour, paralysie du voile qui dure 3 semaines. Guérison.

**Obs. 6.** — H..., 7 ans. Une F. M. sur chaque amygdale. Coryza unilatéral, adénopathie bilatérale plus marquée à droite ; traces d'alb., urée : 0,25. Traité le 6<sup>e</sup> ou le 7<sup>e</sup> jour : reçoit 12.000 u. a. (injection unique). Le 30<sup>e</sup> jour, légère paralysie du voile qui dure 12 jours. Guérison.

**Obs. 7.** — B..., 6 ans. F. M. recouvrant les amygdales, coryza gauche, adénopathie bilatérale moyenne sans périadénite, albuminurie légère ; urée : 0,32. Traité à la fin du 3<sup>e</sup> jour : reçoit 112.000 u. a. en 6 jours. Gorge détergée

en 5 jours. Le 14<sup>e</sup> jour, paralysie du voile qui dure 15 jours, suivie de l'abolition d'un réflexe rotulien. Guérison.

**Obs. 8.** — L..., 2 ans 1/2. Une F. M. sur chaque amygdale ; pas de coryza ; adénopathie bilatérale sans périadénite ; alb. : 0,15 ; urée : 0,30, pâleur légère. Traité le 3<sup>e</sup> jour : reçoit 40.000 u. a. en 2 jours. Gorge détergée à la fin du 2<sup>e</sup> jour. Le 21<sup>e</sup> jour, paralysie du voile qui dure 18 jours ; pas de généralisation. Guérison.

**Obs. 9.** — K..., 2 ans 1/2. F. M. épaisses sur les 2 amygdales, coryza bilatéral muqueux, adénopathie bilatérale moyenne sans périadénite ; traces d'alb. ; urée 0,30. Traité le 3<sup>e</sup> jour par une injection unique de 12.000 u. a. Gorge détergée en 2 jours. Paralysie du voile le 10<sup>e</sup> jour. Guérison.

A la lecture de ces observations, on est frappé par ce fait que, de ces 9 malades, les 6 premiers ont été traités très tardivement ; la première injection de sérum a été pratiquée les sixième, septième ou huitième jour après le début de l'angine. Ils ont tous présenté une paralysie du voile tardive, apparue du quinzième au quarante-troisième jour. La paralysie est restée localisée au voile quatre fois ; dans un cas, elle s'est accompagnée de paralysie de l'accommodation, dans un autre d'aréflexie au niveau des membres inférieurs. Ces paralysies n'ont jamais été inquiétantes, elles ont guéri plus ou moins rapidement.

Les doses de sérum injecté, bien que souvent considérables (dépassant 30.000 u. a. 4 fois sur 6), n'ont pas empêché leur apparition. Nous pensons que dans ces 6 cas, le retard apporté à l'institution de la sérothérapie suffit à lui seul à les expliquer. Il n'en est plus de même, au moins apparemment, dans les 3 derniers cas. Contrairement aux précédents, ceux-ci ont été traités dans de meilleures conditions : en effet, la première injection de sérum a été pratiquée le troisième jour ; les paralysies, sauf dans un cas, sont restées localisées au voile. Peut-on incriminer pour expliquer leur apparition un autre facteur que le retard apporté à la sérothérapie ? Examinons chacun de ces 3 cas.

L'enfant B... (obs. 7) est entré au Pavillon (avec une jeune sœur ayant une angine légère) deux jours après qu'y fut transportée leur sœur aînée atteinte d'angine maligne. Ce fait mérite

d'être noté. On sait la gravité des petites épidémies familiales, dans lesquelles le germe diphtérique exalte rapidement sa virulence. Il est logique de penser qu'il s'agissait dans ces 3 cas du même bacille à pouvoir toxigène élevé; ce bacille détermina chez la première fillette atteinte une angine maligne d'emblée. Des deux autres sœurs, l'une, traité le deuxième jour, présenta une angine légère qui guérit sans complication, l'autre, traitée le troisième jour par une dose énorme de sérum, présenta une angine commune qui guérit au prix d'une paralysie étendue. Nous en trouvons aisément l'explication dans les faits que nous venons de préciser.

Les deux derniers cas qui restent à analyser concernent les enfants L... (obs. 8) et K... (obs. 9). Ces deux cas sont aussi comparables que possible : enfants du même âge, présentant la même forme d'angine, traités tous deux le troisième jour. Le premier a reçu 40.000 u. a., le second 12.000 u. a. ; ils ont présenté tous deux une paralysie du voile qui ne s'est pas généralisée.

Que conclure de ces faits ? que la dose de sérum injecté, moyenne ou forte, n'a pas empêché ici encore la paralysie de survenir. Ces deux enfants, rappelons-le, ont été traités le troisième jour, date *limite* après laquelle le pronostic de toute angine diphtérique commune doit être réservé quant à l'apparition possible de complications ultérieures. Passé la quarante-huitième heure, on ne saurait empêcher que quelques angines communes ne se compliquent de temps à autre de paralysie, et ceci, quelle que soit la dose de sérum injecté.

Ces faits cliniques trouvent leur confirmation dans les faits expérimentaux magistralement mis en lumière par les promoteurs de la sérothérapie ; nous les rappellerons plus loin.

De l'observation et de la critique des 107 cas d'angine commune du groupe A que nous venons d'exposer, nous concluons :

- 1° Que la dose de 18.000 unités antitoxiques est une dose maxima qu'il est inutile de dépasser ;
- 2° Que la dose de 12.000 unités antitoxiques est suffisante. C'est elle que nous préconisons.

Ajoutons ici — pour ne plus y revenir — que nous n'avons pas

la prétention de fixer pour chaque forme clinique les doses de sérum qu'il convient d'injecter, comme s'il s'agissait d'une règle immuable. Nous préconisons pour chaque groupe de malades une dose qui nous a toujours paru suffisante. Nous entendons par là que des doses plus élevées sont certainement inutiles; en s'en tenant à celles que nous préconisons, le malade tire tout le bénéfice possible de la sérothérapie et le médecin, s'il survient quelque complication, n'a pas à se reprocher d'avoir institué une thérapeutique trop timide.

## GROUPE B

(fausses membranes dépassant plus ou moins les amygdales)

Ce groupe comprend 27 malades :

*Dans un premier lot, 14 malades ont reçu plus de 30.000 u. a.*

*Dans un deuxième lot, 13 malades ont reçu au max. 30.000 u. a.*

### 1° Délai de chute des fausses membranes.

a) *Chez les 14 malades du 1<sup>er</sup> lot, ayant reçu plus de 30.000 u. a. la chute des fausses membranes s'est effectuée :*

|                                       |              |                |                        |
|---------------------------------------|--------------|----------------|------------------------|
| En 48 heures chez 1 malade ayant reçu | 50.000 u. a. |                |                        |
| En trois jours — 2                    | —            | 36.000         | — dans 1 cas           |
|                                       |              | 60.000         | — dans l'autre         |
| En 4 jours — 8                        | —            | 36 à 50.000    | — dans 7 cas           |
|                                       |              | plus de 50.000 | — dans 1 cas (102.000) |
| En 5 jours — 3                        | —            | plus de 50.000 | — (54 à 108.000).      |

Nous remarquons que la gorge s'est détergée en quatre jours huit fois sur quatorze, soit dans la moitié des cas environ.

Ces malades ont été traités dix fois sur quatorze (71 %) avant le troisième jour ou le troisième jour au plus tard, trois fois le quatrième jour, une fois le huitième jour.

b) *Chez les 13 malades du 2<sup>e</sup> lot ayant reçu au maximum 30.000 unités, la chute des fausses membranes s'est effectuée :*

|                                          |               |          |
|------------------------------------------|---------------|----------|
| en 3 jours chez 1 malade ayant reçu      | 18.000 unités |          |
| — 2                                      | —             | 24.000 — |
| (l'un d'eux a reçu une injection unique) |               |          |

|                                      |              |                         |
|--------------------------------------|--------------|-------------------------|
| en 4 jours chez 6 malades ayant reçu | 18.000 u. a. | dans 2 cas (inj. uniq.) |
|                                      | 30.000       | — 4 —                   |
| en 5 jours chez 4 malades ayant reçu | 24.000       | — 1 — (inj. uniq.)      |
|                                      | 30.000       | — 3 —                   |

Dans ce deuxième lot de malades, les fausses membranes sont tombées en quatre jours dans la moitié des cas également.

Ces malades ont été traités huit fois sur treize (61,5 %) avant le troisième jour ou le troisième jour, cinq fois le quatrième jour.

Ici encore, nous n'avons pas noté qu'il y ait parallélisme entre le délai de chute des fausses membranes et le temps écoulé entre le début de l'affection et la première injection de sérum.

De la comparaison de ces chiffres, il résulte qu'une dose de sérum égale à 30.000 unités antitoxiques a la même action sur la chute des fausses membranes que des doses plus fortes (allant jusqu'à dépasser 100.000 u. a.); ces dernières doses ne les font pas disparaître plus rapidement.

La dose de 30.000 unités antitoxiques nous paraît donc suffisante pour amener la guérison locale de l'angine dans les délais normaux, soit quatre jours en moyenne.

L'est-elle encore pour mettre les malades à l'abri des paralysies?

## *2° Apparition de paralysies.*

Parmi les 27 malades du groupe B, 5 ont présenté des paralysies, soit 18,5 %. Ce chiffre est exact; 8 malades sur 27 avaient quitté le service avant le 30<sup>e</sup> jour. Les paralysies étant ici relativement précoces (sauf dans un cas) nous pensions que les enfants ayant échappé à une plus longue observation étaient cependant restés indemnes de toute complication. Nous avons pu, par une enquête faite personnellement, retrouver 7 de ces enfants et nous assurer qu'aucun d'eux n'avait présenté de paralysie après sa sortie de l'hôpital.

Voici résumées les observations des 5 malades dont la convalescence fut troublée par l'apparition de paralysies.

**Obs. 10.** — V..., 6 ans 1/2. F. M. blanchâtres, enchâssées dans une muqueuse non œdématiée; elles s'étendent sur les deux amygdales, engainent

la luette, remontent à droite sur le voile, descendent sur la face postérieure du pharynx; pas de coryza; haleine un peu fétide; adénopathie bilatérale sans périadénite; traces d'alb.; urée 0,43; T° 38°7; pouls 140; T. A. 10,5-8. Traité le 3<sup>e</sup> jour. Reçoit 33.000 u. a. en 2 jours (S. à 300 u. a. par cmc.). Gorge détergée en 4 jours. Le 8<sup>e</sup> jour, paralysie du voile qui dure 7 semaines. Guérison.

**Obs. 11.** — C..., 7 ans. F. M. blanchâtres sur les deux amygdales remontant sur le voile du palais; pas d'œdème de la muqueuse; coryza unilatéral; adénopathie bilatérale moyenne, sans périadénite; alb. 0,20; urée 0,32; T° 38,2; pouls 120; T. A. 10-7. Traité le 4<sup>e</sup> jour. Reçoit 30.000 u. a. en 2 jours (S. à 300 u. a. par cmc.). Gorge détergée en 5 jours. Le 12<sup>e</sup> jour, paralysie du voile. Guérison.

**Obs. 12.** — G..., 7 ans. F. M. blanchâtres, épaisses, recouvrant les amygdales, empiétant sur les piliers et la face postérieure du pharynx; coryza gauche; adénopathie bilatérale plus marquée à gauche; traces d'alb.; urée 0,32; T° 38°4; pouls 124; T. A. 10,5-6. Traité le 3<sup>e</sup> jour. Reçoit 50.000 u. a. en 2 jours (S. à 1.000 u. a. par cc.) Gorge détergée en 48 heures. Le 10<sup>e</sup> jour, paralysie du voile qui dure 9 jours. Guérison.

**Obs. 13.** — F..., 2 ans 1/2. F. M. bilatérales, grisâtres, s'étendant sur les amygdales et les piliers, laissant la luette libre; coryza bilatéral; adénopathie bilatérale sans périadénite; alb. 0,15; urée 0,28; T. A. 7-4. Traité le 4<sup>e</sup> jour. Reçoit 60.000 u. a. en 2 jours (S. à 1.000 u. a. par cc.) Gorge détergée en 4 jours. Le 10<sup>e</sup> jour, paralysie du voile. Le 27<sup>e</sup> jour, broncho-pneumonie. Décès le 31<sup>e</sup> jour en hyperthermie.

**Obs. 14.** — P..., 12 ans. F. M. peu épaisses, recouvrant les deux amygdales et le pilier postérieur gauche, pas de coryza; adénopathie bilatérale sans périadénite, plus marquée à gauche; traces d'alb.; urée 0,30; T. A. 12-6; T° 39,5; pouls 120. Malade depuis la veille au matin. Traité au début du 2<sup>e</sup> jour. Reçoit 12.000 u. a. le 2<sup>e</sup> jour, pas de sérum le 3<sup>e</sup> jour, 6.000 u. a. le 4<sup>e</sup> jour (S. à 300 par cc.) Gorge détergée à la fin du 3<sup>e</sup> jour. Le 28<sup>e</sup> jour, paralysie du voile qui dure 5 jours. Guérison.

Nous avons été frappée par ce fait que les 4 premiers cas se différencient du dernier par plusieurs points.

a) Chez les 4 premiers malades, les paralysies ont présenté les caractères suivants :

- 1° elles ont été relativement précoces ; elles sont apparues entre le huitième et le douzième jour ;
- 2° elles sont restées localisées au voile. Les malades (sauf l'enfant décédé le trente-et-unième jour de broncho-pneumonie) ont été suivis jusqu'au quarantième, cinquantième, et cinquante-huitième jour ; au cours de cette longue période, nous n'avons vu survenir aucun signe de généralisation ;
- 3° elles sont apparues, quelle qu'ait été la dose de sérum injecté qui a varié du simple au double : dans 2 cas, en effet, la dose de sérum injecté a été voisine de 30.000 u.a., dans les autres cas, de 60.000 u. a.
- 4° les paralysies ont été tenaces et ont duré au moins trois semaines ;
- 5° elles sont survenues chez des malades traités deux fois le troisième jour et deux fois le quatrième jour. Le temps écoulé entre le début de l'angine et la première injection de sérum a donc été relativement long. Nous ne pouvons que répéter ici ce que nous avons dit plus haut, à savoir que le deuxième jour est un jour limite au delà duquel le pronostic d'une angine commune doit être réservé quant à l'apparition possible de complications ultérieures.

b) Chez le dernier malade (obs. 14) la paralysie s'oppose par ses caractères à celles des 4 cas précédents. En effet, la paralysie a été tardive, elle est apparue le vingt-huitième jour ; ce ne fut qu'une simple parésie se traduisant uniquement par du nasonnement ; elle a été fugace et n'a duré que cinq jours. Ce fut la plus bénigne des paralysies vélo-palatines que nous ayons eu l'occasion d'observer ; elle serait facilement passée inaperçue si nous n'avions été tout spécialement intéressée à n'en laisser échapper aucune. Il est vraisemblable que cette paralysie fut particulièrement bénigne parce que le traitement fut institué de façon très précoce. Elle est survenue chez une malade traitée au début du deuxième jour, donc dans des conditions particulièrement favorables.

La dose totale de sérum injecté a été de 18.000 u. a. ; la malade a reçu 12.000 u. a. le premier jour du traitement et 6.000 u. a. le troisième jour.

Cette dose de sérum, relativement peu élevée, fut-elle insuffisante ? Doit-on lui attribuer l'apparition de cette parésie vélo-palatine tardive ? Nous ne le pensons pas car, bien que cette dose soit inférieure à celle que nous préconisons, deux autres malades du même groupe, traités par la même dose, n'ont pas présenté de paralysie. Ils avaient reçu les 18.000 u. a. d'emblée, en une seule injection. Nous croyons voir dans ces modalités différentes des injections, une raison permettant d'expliquer que cette angine, bien que traitée à temps, se soit néanmoins compliquée de paralysie.

Nous précisons ce point dans le chapitre suivant.

De l'ensemble de ces faits, nous nous croyons autorisée à conclure :

- 1° que la dose de 30.000 unités antitoxiques est une dose maxima qu'il est inutile de dépasser ;
- 2° que des doses voisines de 24.000 unités sont amplement suffisantes ; ce sont elles que nous préconisons.

#### MODALITÉS DES INJECTIONS INJECTIONS RÉPÉTÉES OU INJECTION UNIQUE

L'habitude a longtemps prévalu, en France comme à l'étranger, de traiter les angines diphtériques par des injections répétées de sérum jusqu'à la disparition des fausses membranes. C'est à cette façon de procéder que se rallie l'immense majorité des auteurs à l'heure actuelle

Pourtant, dès 1919, Weill-Hallé préconisait en même temps que l'injection intra-musculaire, l'injection unique et massive de sérum. Il lui semblait « qu'après une telle injection, la teneur du sang en antitoxine devait rester assez élevée pour exercer une action préventive sur les accidents à redouter pendant les vingt premiers jours ». Mais il tendait cependant à répéter les injections dans les cas graves. Dès l'année suivante, Armand-Delille ajoutait systématiquement à l'injection intra-musculaire

du début, une injection sous-cutanée qu'il pratiquait le lendemain et qu'il répétait le surlendemain s'il existait encore des fausses membranes.

Il ne semble pas que l'avantage de la dose unique de sérum ait entraîné la conviction des pédiâtres au cours des années suivantes. Si quelques essais timides ont été tentés dans ce sens, ils n'ont pas été publiés. Sans doute, en 1931, Marfan, Marquézy, notent bien qu'une seule injection de sérum est en règle suffisante dans les angines communes mais ils n'hésitent pas à répéter les doses si l'état de la gorge le rend nécessaire et dans toutes les formes graves.

Aussi, cette question parut-elle neuve quand elle fut reprise en 1932 par Debré, Ramon et J. Bernard sur des bases plus précises. A la suite de travaux comportant des titrages de l'antitoxine dans le sérum des diphtériques traités, ces auteurs ont montré que le renouvellement des injections n'élève pas de façon appréciable le taux de l'antitoxine dans le sérum, pas plus qu'il ne prolonge la durée de sa persistance dans le sang. Il en résulte qu'au point de vue biologique, rien ne s'oppose à pratiquer l'injection unique de sérum.

Cette opinion, nettement formulée, est loin d'être actuellement admise.

Disons tout de suite que nous nous y rallions entièrement, — tout au moins en ce qui concerne le traitement des angines communes, — et pour les raisons suivantes :

1° Les avantages pratiques et économiques de l'injection unique sont évidents ; il est inutile d'insister.

2° Nous n'avons pas remarqué que l'injection unique ait donné des résultats inférieurs à ceux obtenus par des injections répétées.

En effet :

a) Nous avons traité par une injection unique de 24.000 u. a. au maximum 4 malades appartenant au groupe B (2<sup>e</sup> lot). La chute des fausses membranes s'est effectuée :

une fois en 3 jours

deux fois en 4 jours

une fois en 5 jours.

La gorge s'est détergée dans les mêmes délais chez ces 4 ma-

lades que chez les 8 autres qui avaient reçu la même dose de sérum sous forme d'injections répétées.

Aucun de ces 4 malades n'a présenté de paralysie.

b) Nous avons traité par une injection unique de 18.000 u. a. au maximum 24 malades parmi les 40 appartenant au groupe A (2<sup>e</sup> lot). La chute des fausses membranes s'est effectuée :

en 2 jours dans 8 cas (soit dans  $\frac{1}{3}$  des cas)

en 3 jours dans 13 cas (soit dans la moitié des cas environ)

en 4 jours dans 3 cas (soit dans  $\frac{1}{8}$  des cas).

Un de ces malades a présenté une paralysie (obs. 9).

Chez les 16 autres enfants appartenant au même groupe et traités par la même dose totale sous forme d'injections répétées deux à trois jours de suite, la chute des fausses membranes s'est effectuée :

en 2 jours dans 4 cas (soit dans  $\frac{1}{4}$  des cas)

en 3 jours dans 6 cas (soit dans  $\frac{1}{3}$  des cas environ)

en 4 et 5 jours dans 5 cas (soit dans  $\frac{1}{3}$  des cas).

c'est-à-dire un peu moins rapidement.

Un de ces malades a présenté une paralysie (obs. 14).

Les résultats obtenus sont donc comparables, que la dose de sérum ait été administrée en une seule fois ou au cours d'injections répétées.

3<sup>e</sup> Notons que dans les 5 derniers cas où les fausses membranes sont tombées après le troisième jour, la *première dose* de sérum injecté a été faible : une fois 3.000 u. a. ; deux fois 6.000 u. a. ; une fois 9.000 u. a. ; une fois seulement 12.000 u. a. Le reste de la dose a été injecté le lendemain ou au cours des deux jours suivants. Pendant les vingt-quatre premières heures par conséquent, le malade est resté sous l'influence d'une dose relativement faible de sérum. Il en a été de même dans l'obs. 14 que nous avons rapportée plus haut. Cette malade, rappelons-le, a reçu 12.000 u. a. le 1<sup>er</sup> jour de la sérothérapie ; le lendemain, il n'a pas été injecté de sérum ; le troisième jour du traitement, une injection de 6.000 u. a. a été pratiquée. Le soir du même jour la gorge était détergée. Cette malade est la seule de nos 133 angines

communes qui, bien que traitée le deuxième jour, ait présenté une paralysie. Tous les autres cas de paralysie ont été observés chez des malades traités au plus tôt le troisième jour.

Nous pensons qu'il faut peut-être attribuer cette parésie vélopalatine à un traitement défectueux. Tout s'est passé ici en effet comme si l'enfant n'avait reçu que 12.000 u. a., soit la moitié de la dose que nous préconisons. La deuxième injection de 6.000 u. a., faite le troisième jour de l'hospitalisation, a été inutile. Il eut été certainement préférable d'injecter la dose totale d'emblée.

« Ce n'est pas la dose totale injectée au cours de la diphtérie qui importe, c'est la date et la dose de la première injection ».

Cette opinion, exprimée en ces termes par Marfan, trouve un nouvel appui dans les recherches biologiques auxquelles nous faisons allusion plus haut et que nous avons personnellement pu vérifier (voir la deuxième partie de ce travail). Nous y voyons un argument de premier plan en faveur de l'injection unique de sérum.

Le fait de répéter les injections entraîne inévitablement l'une des deux éventualités suivantes :

ou bien, la première dose injectée est suffisante ; la répétition des injections les jours suivants est inutile ; il n'y que demi-mal.

ou bien, la première dose injectée est trop faible, car l'on se réserve de la répéter le lendemain ou les jours suivants s'il n'y a pas d'amélioration. Il est alors trop tard, le mal est fait ; les injections suivantes sont inutiles car elles ne permettent pas de neutraliser la toxine déjà fixée sur les centres nerveux pendant le temps perdu. L'enfant en réalité, a été traité par une dose trop faible. C'est l'erreur que nous avons commise dans le traitement de la malade faisant l'objet de l'observation 14.

Mais comment savoir si la première injection est suffisante ? Sur quel test se baser pour limiter à cette seule injection toute la sérothérapie ?

Nous avons vu sur quels arguments nous avons établi notre conviction. Avant tout, sur l'observation clinique, accessoire-

ment sur des raisons d'ordre biologique que nous préciserons plus loin. Nous ne pensons pas qu'il faille tenir compte de la plus ou moins longue persistance des fausses membranes.

Vingt-quatre heures après la première injection, trois cas peuvent se présenter :

Ou bien les fausses membranes ont déjà diminué ; c'est rare.

Ou bien l'état local est stationnaire, c'est le cas le plus fréquent.

Ou bien, ce qui s'observe quelquefois, les fausses membranes paraissent s'être étendues. Or, il ne s'agit là que d'une simple apparence ; sous l'action du sérum, il se produit en effet au niveau de la muqueuse, une réaction œdémateuse qui provoque le gonflement de l'exsudat et le fait apparaître là où il ne se voyait pas la veille.

Dans le premier cas, on est habituellement tenté de suspendre la sérothérapie. Dans les deux autres cas, au contraire, c'est-à-dire dans l'immense majorité des cas observés, on est entraîné à la poursuivre. La gorge finit par se déterger le lendemain ou le surlendemain ; on est alors tout naturellement conduit à admettre que, si la première injection a amorcé la guérison, c'est grâce à la dernière qu'elle s'est effectuée et que les fausses membranes ont disparu. Il n'en est rien cependant ; la première injection seule a été efficace. Nous avons vu en effet qu'après l'injection unique, la chute des fausses membranes s'effectuait dans les mêmes délais qu'après les injections répétées de sérum. De plus, la quantité d'antitoxine contenue dans le sérum du malade ne cesse d'augmenter après l'injection unique pendant les trois ou quatre premiers jours. Il n'est donc pas nécessaire d'en apporter à nouveau en renouvelant les injections de sérum.

Nous concluons donc de la façon suivante :

1° Si la dose de sérum injecté est suffisante, il est inutile de la répéter les jours suivants ;

2° Si l'on tient à pratiquer des injections répétées de sérum suivant la méthode classique, *il est alors nécessaire d'injecter la dose suffisante d'emblée*. Il est dangereux de répartir cette dose

sur le temps pendant lequel on soumet le malade à la sérothérapie.

#### LA VARIÉTÉ DE SÉRUM UTILISÉ.

Nous avons traité les malades atteints d'angine commune, les uns avec du sérum ordinaire, titrant 300 u. a. par cmc., les autres avec du sérum riche en antitoxine, titrant 1.000 u. a. par cmc. Nous n'avons pas constaté que l'action de chacun de ces deux sérums sur l'évolution des fausses membranes ait été différente.

D'autre part, les doses de sérum que nous préconisons ne sont pas très considérables. Elles correspondent à un volume de sérum qu'il est facile d'injecter, même en une fois, sans difficulté d'autant que l'injection est pratiquée moitié par voie sous-cutanée et moitié par voie intra-musculaire.

Nous ne pensons donc pas qu'il y ait grand intérêt à employer ici le sérum riche en antitoxine, plus difficile à se procurer et plus onéreux que le sérum ordinaire.

---

### C. — Angines malignes.

**Définition.** — Rappelons les caractères classiques des angines diphthériques malignes qui leur donnent un aspect particulier permettant de reconnaître leur gravité et de réserver le pronostic.

Les fausses membranes, épaisses, grisâtres, sphacéliques, recouvrent les amygdales, les piliers, le voile, la face postérieure du pharynx ; elles sont enchâssées dans une muqueuse rouge et œdématisée ; celle-ci, au-dessous d'elles, est ulcérée et saignante.

Le coryza est constant, parfois unilatéral, le plus souvent bilatéral, purulent ou constitué par une sérosité teintée de sang.

L'haleine est toujours fétide.

L'adénopathie sous angulo-maxillaire est constante et douloureuse ; les ganglions, généralement volumineux, sont toujours réunis par un œdème périganglionnaire plus ou moins marqué.

Il existe des signes généraux d'intoxication : pâleur, asthénie ou agitation, gros foie, albuminurie, tension artérielle basse ; le taux de l'urée sanguine est très souvent anormalement élevé.

Insistons sur un point très important : parmi ces caractères cliniques, deux ordres de signes viennent traduire la malignité de l'angine ; quand ils sont réunis, on ne peut se méprendre sur la gravité de l'affection. Ce sont :

d'une part, les signes généraux d'intoxication que nous venons énumérer rapidement.

d'autre part, parmi les signes locaux : l'œdème pharyngé et périganglionnaire.

L'œdème pharyngé est constant, le plus souvent très marqué ; la muqueuse tuméfiée est rouge ; les amygdales et la luette, augmentées de volume, viennent plus ou moins rétrécir l'isthme du gosier.

L'œdème périganglionnaire, constant lui aussi, déforme le cou ; il est généralement bilatéral ; plus rarement, il existe d'un côté seulement.

Nos observations de formes malignes concernent des malades dont l'angine a toujours présenté à quelque degré ces deux caractères dont l'existence est nécessaire et suffisante croyons-nous, pour que l'on soit en droit de parler de malignité.

Nous avons observé 70 cas d'angine maligne ; nous avons enregistré 32 décès, soit une mortalité globale de 45,7 %. De ces 70 cas nous n'en retiendrons que 60 ; 10 cas en effet concernent des malades décédés dans les quarante-huit heures qui suivirent l'admission ; 6 d'entre eux ont succombé en quelques heures. Tous étaient entrés dans le service au plus tôt le troisième jour sans avoir encore reçu de sérum.

Il reste ainsi 60 angines malignes parmi lesquelles nous avons noté 22 décès. La mortalité ainsi réduite s'élève donc à 36,6 %.

Mais ici encore, il existe tous les degrés dans la malignité, tous les intermédiaires entre la plus toxique des formes malignes et la plus aisément curable. Aussi avons-nous cru nécessaire de diviser le groupe très étendu des angines malignes en 2 sous-groupes :

angines malignes proprement dites qui correspondent à la définition que nous venons de donner.

angines hypermalignes ou hypertoxiques dont nous allons préciser les caractères.

#### a) **Angines hypermalignes.**

**Définition.** — Ces formes présentent au maximum les caractères de malignité des angines diphtériques :

Les fausses membranes tapissent toute la gorge.

L'œdème pharyngé, considérable, entraîne de la gêne respiratoire.

L'haleine est horriblement fétide.

Le jetage, bilatéral, est accompagné d'érosions sous-narinales.

L'œdème périganglionnaire, énorme, donne au cou l'aspect « proconsulaire ».

Les signes généraux sont très marqués : pâleur extrême, langue sèche, abattement ou agitation avec angoisse ; le taux de l'urée sanguine dépasse en règle 0,60. Cette hyperazotémie nous paraît constituer un élément de pronostic dont nous verrons plus loin l'importance.

Enfin et surtout, ces formes hypermalignes sont caractérisées par une tendance marquée aux hémorragies : hémorragies de la muqueuse pharyngée, épistaxis, purpura, ecchymoses aux points de piqures.

Nous avons observé 11 cas d'angine hypermaligne répondant à la description que nous venons de donner ; 9 enfants ont succombé. La mortalité, extrêmement élevée, a donc atteint 82 %.

## OBSERVATIONS.

### A. Les 9 cas mortels :

**Obs. 1.** — J..., 13 ans. F. M. grisâtres, hémorragiques, recouvrant les amygdales et le voile du palais ; muqueuse œdématisée, saignant abondamment ; haleine très fétide ; coryza bilatéral purulent ; ulcérations sous-narinales ; adénopathie bilatérale très volumineuse avec grosse périadénite ; langue sèche ; pâleur ; prostration ; T° 37°6 ; pouls 92 ; T. A. : 8,5-6,5 ; traces d'alb. ; urée 0,67.

Traité le 2<sup>e</sup> jour. Reçoit 200.000 u. a. en 4 jours : 50.000 u. a. dont 10.000 par voie veineuse pendant 4 jours consécutifs. Gorge détergée en 7 jours. Le 8<sup>e</sup> jour, paralysie du voile, embryocardie. Le 16<sup>e</sup> jour, pouls filant, vomissements ; T. A. imprenable ; urée 2,50 ; décès le 18<sup>e</sup> jour.

**Obs. 2.** — F..., 12 ans. F. M. grisâtres, hémorragiques, recouvrant les amygdales, la luette et une partie du voile ; haleine très fétide ; coryza purulent bilatéral ; cou proconsulaire ; pâleur ; T° 38,5. pouls 100 ; T. A. 10-7 ; alb. 0,20 ; urée 0,65.

Traité le 3<sup>e</sup> jour. Reçoit 120.000 unités en 4 jours. Gorge détergée en 6 jours. Le 7<sup>e</sup> jour, purpura. Le 10<sup>e</sup> jour, paralysie du voile ; asthénie ; pouls 68 ; T. A. 9-4 ; décès le 14<sup>e</sup> jour.

**Obs. 3.** — B..., 5 ans. F. M. grisâtres recouvrant les amygdales, la luette, descendant sur la face postérieure du pharynx ; muqueuse fortement œdématisée ; haleine très fétide ; jetage purulent bilatéral ; cou proconsulaire ; langue sèche ; pâleur ; agitation avec délire ; T° 38,7 ; pouls 120 ; T. A. : 8,5-5,5 ; urée 0,70.

Traité le 3<sup>e</sup> jour. Reçoit 150.000 u. a. en 4 jours. Gorge détergée en 6 jours. Le 8<sup>e</sup> jour, paralysie du voile. Le 9<sup>e</sup> jour, prostration, vomissements, bruits du cœur assourdis ; urée 2,20. Décès le 13<sup>e</sup> jour.

**Obs. 4.** — P..., 10 ans. F. M. d'aspect sphacélique, recouvrant les amygdales, les piliers, le voile du palais ; énorme œdème de la muqueuse ; haleine fétide ; jetage bilatéral ; cou proconsulaire ; langue sèche ; pâleur marquée. T. 38,2 ; pouls 104 ; T. A. 8-5,5 ; alb. 1,20 ; urée 0,52.

Traité le 4<sup>e</sup> jour (en ville) par 10.000 u. a. de S. purifié. Reçoit dans le service 170.000 u. a. : 50.000 u. a. dont 10.000 par voie veineuse le 1<sup>er</sup> jour et 40.000 u. a. les 3 jours suivants. Gorge détergée en 5 jours. Le 6<sup>e</sup> jour, épistaxis répétées, purpura. Le 9<sup>e</sup> jour, paralysie du voile, T. A. 7,5-3. Décès le 10<sup>e</sup> jour.

**Obs. 5.** — B..., 7 ans 1/2. F. M. sanieuses sur les amygdales et le voile du palais ; œdème de la muqueuse ; haleine fétide ; coryza bilatéral ; adénopathie bilatérale avec œdème périganglionnaire considérable ; facies terreux ; T° 37° ; pouls 120 ; Alb. 2,50 ; urée 3,75.

Traité le 4<sup>e</sup> jour. Reçoit 84.000 u. a. en 4 jours. Le 5<sup>e</sup> jour, ecchymoses aux points de piqûres. Le 8<sup>e</sup> jour, paralysie du voile. Le 10<sup>e</sup> jour, vomissements. Décès le 11<sup>e</sup> jour.

**Obs. 6.** — R..., 8 ans 1/2. F. M. grisâtres, hémorragiques, sur les amygdales, les piliers et la luette ; muqueuse rouge et œdématisée ; haleine fétide ; coryza bilatéral ; adénopathie volumineuse avec périadénite ; langue sèche ; pâleur extrême ; prostration ; T° 37° ; pouls 104 ; T. A. 7-5 ; alb. 1,50 ; urée 1,65.

Traité le 4<sup>e</sup> jour. Reçoit 95.000 u. a. en 4 jours. Le 5<sup>e</sup> jour, ecchymoses aux points de piqûres. Le 8<sup>e</sup> jour, pouls 52, T. A. 5-3, nausées. Le 9<sup>e</sup> jour, bradycardie à 46, vomissements ; décès dans la soirée.

**Obs. 7.** — B..., 6 ans 1/2. F. M. grisâtres recouvrant les amygdales, engainant la luette, débordant largement sur le voile du palais ; muqueuse rouge, saignante ; haleine fétide ; coryza bilatéral avec épistaxis ; adénopathie avec périadénite volumineuse ; pâleur ; T° 37°,6 ; pouls 120 ; T. A. 7-5 ; urée 0.80 ; alb. 3,50.

Traité en ville le 9<sup>e</sup> jour par 5.000 u. a. Reçoit dans le service 90.000 u. a. en 2 jours. Gorge détergée en 3 jours. Le 12<sup>e</sup> jour, paralysie du voile. Le 15<sup>e</sup> jour, arythmie, T. A. 4,5-3, vomissements. Décès le 17<sup>e</sup> jour.

**Obs. 8.** — R., 6 ans. F. M. recouvrant les amygdales, la luette et la face postérieure du pharynx ; œdème pharyngé ; coryza purulent ; haleine très

fétide ; adénopathie bilatérale avec grosse périadénite ; pâleur ; prostration : T° 38,4 ; pouls 120 ; T. A. 7-8 ; alb. 1,10 ; urée 0,64.

Traité à la fin du 4<sup>e</sup> jour. Reçoit 20.000 u. a. le 4<sup>e</sup> jour ; les 2 jours suivants, 50.000 u. a. dont 10.000 par voie veineuse. Epistaxis abondante, ecchymoses aux points de piqûres. Décès le 7<sup>e</sup> jour.

**Obs. 9.** — D..., 4 ans. F. M. grisâtres avec piqueté hémorragique sur les amygdales et la luette ; haleine très fétide ; coryza bilatéral ; adénopathie bilatérale avec œdème périganglionnaire ; langue sèche ; lèvres fuligineuses ; agitation ; T° 39 ; pouls 140 ; alb. 0,60 ; urée 0,74.

Traité le 4<sup>e</sup> jour en ville par 12.000 u. a. Les 2 jours suivants, reçoit dans le service 70.000 u. a. dont 30.000 par voie veineuse. Le 5<sup>e</sup> jour, épistaxis droite très abondante, purpura. Décès le 7<sup>e</sup> jour.

### *B. Les deux survies :*

**Obs. 10.** — P..., 5 ans. F. M. épaisses, grisâtres, d'aspect sphacélique, saignotantes, tapissant toute la gorge ; énorme œdème pharyngé, muqueuse rouge et saignante ; haleine très fétide ; cou proconsulaire ; jetage purulent ; érosions sous-narinales ; pâleur ; enfant tantôt abattu, tantôt agité ; T° 38,3 ; pouls 120 ; T. A. 11-8,5 ; traces d'alb. ; urée 0,32.

Traité le 2<sup>e</sup> jour en ville par 3.000 u. a. Reçoit dans le service 30.000 u. a. par jour dont 10.000 par voie veineuse les 3<sup>e</sup> et 4<sup>e</sup> jours et 20.000 u. a., le 5<sup>e</sup> jour. Ecchymoses aux points de piqûres. Le 6<sup>e</sup> jour, quelques extrasystoles, la gorge est détergée ; urée 0,30. Le 17<sup>e</sup> jour, paralysie du voile qui ne se généralise pas. Le 20<sup>e</sup> jour, paracentèse droite puis mastoïdectomie du même côté. Le 25<sup>e</sup> jour, paracentèse gauche. Le 47<sup>e</sup> jour, la paralysie du voile est terminée. Sort guéri le 60<sup>e</sup> jour.

**Obs. 11.** — D..., 5 ans. F. M. grisâtres, tapissant toute la gorge, sur une muqueuse rouge et saignante ; haleine très fétide ; jetage bilatéral, purulent ; cou proconsulaire ; pâleur ; T° 39,8 ; pouls 120 ; T. A. 11,5-5,5 ; alb. traces ; urée 0,20. Ecchymoses aux points de piqûre.

Enfant correctement vacciné 3 ans auparavant. Traité le 4<sup>e</sup> jour par 12.000 u. a. en ville. Reçoit dans le service 120.000 u. a. : 40.000 u. a. le 5<sup>e</sup> jour ; 40.000 u. a. dont 10.000 par voie veineuse le 6<sup>e</sup> et le 7<sup>e</sup> jour. Gorge détergée au 6<sup>e</sup> jour de la sérothérapie. Le 12<sup>e</sup> jour, pâleur persistante, abattement, a eu un vomissement. Le 18<sup>e</sup> jour, paralysie du voile qui dure 3 semaines, T. A. 8-4. Sort guéri le 60<sup>e</sup> jour.

## ETUDE DES OBSERVATIONS.

### 1° Dose de sérum injecté.

La dose totale de sérum injecté a varié de 82.000 à 200.000 unités antitoxiques.

Dans 8 cas, il a été injecté de 100 à 200.000 u. a. ; sur ces 8 cas, nous avons constaté 7 décès et une survie.

Dans 3 cas, la dose de sérum a été d'environ 80.000 u. a. (obs. 5, 9, 10) ; nous avons noté 2 décès et une survie.

4 malades ont reçu du sérum par voie veineuse.

### 2° Le début du traitement.

a) *Les décès.* — Les 9 enfants ayant succombé ont été traités huit fois sur neuf le troisième jour au plus tôt (2 fois le 3<sup>e</sup> jour, 5 fois le 4<sup>e</sup> jour, 1 fois le 9<sup>e</sup> jour). Dans 1 cas seulement, la sérothérapie a été instituée le deuxième jour (obs. 11). La dose de sérum injecté dans ce cas a été de 200.000 u. a. soit 50.000 u. a. par jour dont 10.000 par voie intra-veineuse pendant quatre jours. C'est la dose la plus massive que nous ayons jamais injectée. L'évolution n'en a pas moins été fatale. Il est très vraisemblable que pour avoir quelque chance sérieuse d'obtenir la guérison dans ces formes hypermalignes, il faudrait intervenir bien avant le second jour, peut être quelques heures seulement après le début de l'affection ; ceci malheureusement ne doit être qu'exceptionnellement possible, du moins en milieu hospitalier. Nous n'en avons personnellement jamais eu l'occasion.

De ces 9 enfants, 8 présentaient à l'entrée dans le service un taux d'urée sanguine dépassant 0,60 ; dans 1 cas, l'urée était de 0,52.

Ces enfants sont tous morts du septième au dix-huitième jour au cours d'un syndrome secondaire malin annoncé par une paralysie précoce du voile, constante chez les enfants ayant survécu plus de neuf jours.

Sept d'entre eux étaient âgés de 6 à 13 ans.

b) *Les survies.* — Les deux enfants qui ont survécu, tous deux âgés de 5 ans, ont été traités, l'un le quatrième jour par

132.000 u. a. (obs. 11), l'autre le deuxième jour par 83.000 u. a. (obs. 10). Comment expliquer ces deux survies ?

Cliniquement, ces enfants présentaient tous deux une angine d'une extrême malignité que ses caractères ne permettaient nullement de différencier des angines hypermalignes ayant évolué vers la mort. Nous avons, dès le premier examen, réservé le pronostic vital. Dans la suite, deux faits ont attiré notre attention : tout d'abord, le taux de l'urée sanguine, atteignant 0,20 et 0,32 lors de l'entrée des enfants dans le service, s'est maintenu aux environs de ces chiffres pendant toute l'évolution ; ensuite, contrairement à ce que nous avons observé dans les cas où l'évolution fut fatale, la paralysie du voile n'est apparue ici que plus tardivement, le dix-septième et le dix-huitième jour.

Mais s'il est intéressant de noter ces deux faits (taux de l'urée sanguine normal, P. V. tardive) et de les interpréter comme éléments de bon pronostic, cela n'explique pas pourquoi ces deux angines hypermalignes ont évolué vers la guérison.

Nous ne saurions en donner d'explication parfaitement satisfaisante. Nous ferons remarquer seulement que l'un de ces deux enfants (obs. 11) avait été correctement vacciné 3 ans auparavant. Ceci nous paraît pouvoir expliquer la guérison malgré un traitement très tardif (4<sup>e</sup> jour). L'autre enfant (obs. 10) a été traité le 2<sup>e</sup> jour. Nous avons vu que dans d'autres cas et malgré des doses considérables de sérum, la sérothérapie pratiquée à cette date était encore trop tardive et ne permettait pas d'obtenir la guérison (obs. 1) ; il se peut cependant que de temps à autre, on puisse l'observer sans que rien ne permette de la prévoir. Remarquons par ailleurs que cet enfant est de tous ceux atteints d'angine hypermaligne celui qui a reçu le moins de sérum (83.000 u. a.). Cette dose a été pourtant suffisante pour obtenir la guérison.

### CONCLUSIONS.

Sans vouloir tirer de ces observations des conclusions trop hâtives, nous dirons :

1° que le facteur précocité du traitement apparaît ici encore

avec l'importance qu'on ne saurait trop lui attribuer dans le pronostic des angines diphtériques.

- 2° que les doses très élevées de sérum, atteignant 200.000 unités antitoxiques, ne paraissent pas avoir d'action supérieure aux doses plus faibles, d'environ 80.000 unités.
- 3° que le pronostic vital d'une angine hypermaligne est impossible à poser dès le premier examen. Toujours très sombre, il doit être réservé jusqu'à la 8<sup>e</sup> semaine ; peut-être est-il possible d'espérer que l'évolution sera favorable si la paralysie du voile tarde à apparaître et si le taux de l'urée sanguine se maintient au chiffre normal pendant toute l'évolution de la maladie.

#### **b) Angines malignes proprement dites.**

Nous en avons observé 49 cas ; 36 enfants ont guéri, 13 ont succombé ; la mortalité a été de 26,5 %.

Chez les 36 malades ayant survécu, nous avons noté l'apparition de paralysies dans 21 cas, soit dans 58,3 % des cas.

#### **OBSERVATIONS.**

Nous donnons ici, très résumées, les 49 observations d'angine maligne que nous avons observées. Nous nous sommes attachée surtout à mettre en relief la date du début du traitement, les caractères de malignité de l'angine. Ainsi nous pensons, par la comparaison de cas aussi superposables que possible, pouvoir préciser l'action de doses différentes de sérum sur l'évolution générale de l'affection (mort ou guérison) et sur l'apparition de complications (paralysie précoce ou tardive, localisée ou généralisée).

Ces 49 cas comprennent :

##### **1 crypto-diphtérie :**

Obs. 1. — G..., 7 ans. Jetage purulent ; F. M. tapissant le fond du pharynx ; pas d'exsudat sur les amygdales ; adénopathie bilatérale avec périadénite ; facies plombé ; haleine fétide ; T. 38° ; pouls 100 ; alb. 4,25 ;

urée 2,50 ; T. A. 9,5-5,5. Traité le 8<sup>e</sup> jour. Reçoit 170.000 u. a. en 5 jours dont 30.000 u. a. le 1<sup>er</sup> jour. Le 7<sup>e</sup> jour, syndrome malin ; décès le 9<sup>e</sup> jour.

### *3 formes pseudo-phlegmoneuses :*

**Obs. 2.** — F..., 7 ans. Amygdale gauche énorme recouverte d'une F. M. épaisse, hémorragique, remontant sur la luette ; gros œdème de la muqueuse ; haleine très fétide ; coryza bilatéral ; énorme adénopathie bilatérale avec périadénite ; T. 37,4 ; pouls 108 ; T. A. 10,5-5 ; alb. 1,40 ; urée 0,62. Traité le 4<sup>e</sup> jour. Reçoit en 4 jours 88.000 u. a. Gorge détergée en 5 jours. Le 7<sup>e</sup> jour, paralysie du voile ; T. A. 7, minima imprenable. Le 10<sup>e</sup> jour, agitation, urée 2,60. Décès le 12<sup>e</sup> jour.

**Obs. 3.** — R..., 6 ans. Enorme amygdale gauche recouverte d'une F. M. grisâtre, adhérente ; coryza gauche ; volumineuse adénite bilatérale avec périadénite ; T° 37° ; pouls 120 ; alb. 0,90 ; urée 1 gr. Début de l'affection resté indéterminé. Reçoit 174.000 u. a. en 7 jours dont 24.000 u. a. le 1<sup>er</sup> jour. Paralysie du voile le 19<sup>e</sup> jour ; le 35<sup>e</sup> jour, aréflexie tendineuse aux membres inférieurs. Sort guéri le 58<sup>e</sup> jour.

**Obs. 4.** — L ..., 13 ans 1/2. Amygdale droite énorme refoulant la luette vers la gauche, recouverte d'une F. M. grisâtre, sanguinolente, empiétant sur le pilier antérieur ; coryza bilatéral ; adénopathie bilatérale avec volumineuse périadénite ; haleine fétide ; T° 39° ; pouls 128 ; alb. traces ; urée 0,33 ; traité à la fin du 2<sup>e</sup> jour. Reçoit 70.000 u. a. en 2 jours : 40.000 u. a. dont 10.000 par voie veineuse le 1<sup>er</sup> jour, 30.000 u. a. le 2<sup>e</sup> jour. Gorge détergée en 6 jours. Le 6<sup>e</sup> jour, paralysie du voile. Le 30<sup>e</sup> jour, paralysie de l'accommodation, affaiblissement des réflexes. Sort guéri le 58<sup>e</sup> jour.

### *36 formes malignes typiques :*

a) Dans 2 cas, les signes d'intoxication, beaucoup plus marqués que les signes locaux, dominaient la scène.

**Obs. 5.** — G..., 2 ans 1/2. F. M. épaisses, sur la face interne de chaque amygdale, muqueuse rouge, saignotante ; coryza bilatéral avec érosions de la lèvre supérieure ; adénopathie bilatérale plus marquée à gauche ; T° 38°2 ; pouls 124 ; traces d'albumine ; abattement. Traité ailleurs (début de l'affection indéterminé) par 120 cc. en 2 jours. On fait dans le service le 3<sup>e</sup> jour de la sérothérapie 40.000 u. a. Gorge détergée le 4<sup>e</sup> jour. Mort subite le 7<sup>e</sup> jour de l'hospitalisation.

**Obs. 6.** — L..., 2 ans 1/2. F. M. blanches sur les amygdales, les piliers et la luette ; muqueuse très rouge ; adénopathie bilatérale sans périadénite ; pas de coryza ; T° 38° ; pouls 120 ; T. A. 7-4 ; urée 0,25 ; pâleur extrême. Traité le 3<sup>e</sup> jour. A reçu ailleurs 30.000 u. a. en 3 jours : 18.000 u. a. le 1<sup>er</sup> jour et 12.000 u. a. le 3<sup>e</sup> jour. Le 8<sup>e</sup> jour, paralysie du voile. Le 9<sup>e</sup> jour, vomissement, bradycardie à 28. Décès dans la soirée.

(b Les 34 autres cas répondent exactement au type clinique des angines malignes que nous avons décrit plus haut. Nous n'avons pas jugé utile, pour cette raison, de donner le détail des observations, tout au moins en ce qui concerne les cas qui se sont terminés par la mort.

**Obs. 7.** — D., 6 ans, Angine maligne typique. Traité le 3<sup>e</sup> jour. Reçoit 100.000 u. a. en 4 jours dont 40.000 u. a. le 1<sup>er</sup> jour. Le 9<sup>e</sup> jour, paralysie du voile. Le 10<sup>e</sup> jour, myocardite. Décès le 12<sup>e</sup> jour au cours d'un syndrome malin.

**Obs. 8.** — S..., 4 ans 1/2. Angine maligne typique (urée 0,35). Traité le 3<sup>e</sup> jour. Reçoit 78.000 u. a. en 4 jours dont 20.000 le 1<sup>er</sup> jour. Hémorragies aux points de piqûres. Gorge détergée à la fin du 4<sup>e</sup> jour ; le 8<sup>e</sup> jour, extrasystoles. Le 9<sup>e</sup> jour, vomissements, galop. Décès dans la nuit.

**Obs. 9.** — L..., 5 ans. Angine maligne typique (urée 0,75). Traité le 3<sup>e</sup> jour. Reçoit 88.000 u. a. en 4 jours dont 18.000 le 1<sup>er</sup> jour. Décès le 7<sup>e</sup> jour.

**Obs. 10.** — D..., 7 ans. Angine maligne typique (urée 0,48). Traité le 3<sup>e</sup> jour. Reçoit 110.000 u. a. en 4 jours : 20.000 le 1<sup>er</sup> jour, 30.000 u. a. dont 10.000 par voie veineuse les 3 jours suivants. Gorge détergée en 6 jours ; paralysie du voile le 10<sup>e</sup> jour. Décès le 11<sup>e</sup> jour.

**Obs. 11.** — C. L..., 4 ans. Angine maligne typique (urée 0,70). Traité le 4<sup>e</sup> jour. Reçoit 20.000 u. a. 2 jours de suite. Gorge détergée en 4 jours ; paralysie du voile le 8<sup>e</sup> jour. Le 11<sup>e</sup> jour, vomissements, galop, effondrement de la T. A. ; urée 2,75. Décès le 12<sup>e</sup> jour.

**Obs. 12.** — T..., 8 ans. Angine maligne typique (urée 1,20). Traité le 4<sup>e</sup> jour. Reçoit 102.000 u. a. en 3 jours dont 52.000 le 1<sup>er</sup> jour. Décès le 7<sup>e</sup> jour.

**Obs. 13.** — J..., 5 ans. Angine maligne typique ; (urée 0,25). Traité le 6<sup>e</sup> jour. Reçoit 90.000 u. a. en 4 jours : 30.000 u. a. dont 10.000 par voie veineuse les 2 premiers jours, 20.000 u. a. dont 10.000 par voie veineuse le 3<sup>e</sup> jour, 10.000 u. a. le 4<sup>e</sup> jour. Gorge détergée en 5 jours. Syndrome secondaire. Décès le 9<sup>e</sup> jour.

**Obs. 14.** — Pl..., 18 mois. Angine maligne. Traitée ailleurs par 100 cc. en 3 jours. Début du traitement le 4<sup>e</sup> jour. Rougeole, varicelle, otite et bronchopneumonie. Paralyse du voile le 27<sup>e</sup> jour. Décès en hyperthermie le 34<sup>e</sup> jour.

**Obs. 15.** — D..., 4 ans. Amygdales très volumineuses recouvertes de F. M. épaisses, grisâtres ; œdème de la muqueuse ; haleine un peu fétide : pas de coryza ; adénopathie bilatérale volumineuse avec périadénite à gauche ; bon facies ; T° 39° ; pouls 148 ; T. A. 10-6,5 ; urée 0,45. Traité le 3<sup>e</sup> jour par 70.000 u. a. en 4 jours dont 46.000 le 1<sup>er</sup> jour. Gorge détergée à la fin du 4<sup>e</sup> jour. Le 30<sup>e</sup> jour, paralysie du voile. Le 36<sup>e</sup> jour, paralysie de l'accommodation avec strabisme suivie d'abolition des réflexes rotuliens. Le 50<sup>e</sup> jour, rougeole. Le 57<sup>e</sup> jour, varicelle. Décès le 58<sup>e</sup> jour.

Remarquons qu'à l'exception des cas nos 14 et 15 où la mort est survenue tardivement chez des enfants atteints de rougeole, les malades ont tous succombé du 7<sup>e</sup> au 12<sup>e</sup> jour au cours d'un syndrome secondaire malin annoncé par une paralysie du voile précoce.

Les 25 observations suivantes sont celles des malades atteints d'angine maligne typique ayant survécu. Nous en donnons les observations résumées afin qu'aucun doute ne puisse être émis quant à leur malignité.

**Obs. 16.** — M..., 6 ans. F. M. grisâtres, étendues sur les amygdales et le voile ; œdème pharyngé considérable : les amygdales viennent au contact l'une de l'autre et dissimulent la luette ; coryza muco-purulent bilatéral ; adénopathie bilatérale avec œdème périganglionnaire ; haleine très fétide ; pâleur ; T° 38,7 ; pouls 120 ; T. A. 10-7 ; traces alb. ; urée 0,28.

24 heures auparavant, nous avons eu l'occasion d'examiner cet enfant qui présentait un petit enduit très ténu sur l'amygdale droite ; un prélèvement avait été pratiqué, pas de sérum. Etat local stationnaire dans la soirée. Enfant traité au début du 2<sup>e</sup> jour. Reçoit 60.000 u. a. en 3 jours : le 1<sup>er</sup> jour,

30.000 u. a. dont 10.000 par voie veineuse, le 2<sup>e</sup> jour 20.000 u. a., le 3<sup>e</sup> jour 10.000 u. a. Gorge détergée en 5 jours. Le 9<sup>e</sup> jour, paralysie du voile qui dure 3 semaines ; paralysie de l'accommodation à la 5<sup>e</sup> semaine, durant 12 jours. Sort guéri le 59<sup>e</sup> jour.

**Obs. 17.** — R..., 4 ans 1/2. F. M. grisâtres, recouvrant les amygdales et engainant la luette ; haleine fétide ; coryza bilatéral ; adénopathie avec volumineuse périadénite des deux côtés ; T° 38° ; pouls 120 ; T. A. 8,5-6 ; traces alb. ; urée 0,25. Traité le 2<sup>e</sup> jour. Reçoit une injection unique de 30.000 u. a. Gorge détergée en 5 jours. Guérison sans paralysie. Sort le 56<sup>e</sup> jour.

**Obs. 18.** — Dz..., 2 ans. F. M. grisâtres, recouvrant les amygdales et le voile, laissant la luette libre ; muqueuse rouge, œdématisée ; haleine fétide ; jetage bilatéral ; adénite avec œdème périganglionnaire bilatéral ; pâleur ; T° 37,5 ; pouls 116 ; alb. traces ; urée 0,20 ; traité le 2<sup>e</sup> jour. Reçoit 82.000 u. a. en 4 jours dont 18.000 le 1<sup>er</sup> jour. Gorge détergée en 5 jours. Guérison sans paralysie. L'enfant avait été correctement vacciné 2 ans auparavant.

**Obs. 19.** — A..., 12 ans. F. M. débordant largement les amygdales, s'étendant sur le voile et la voûte palatine ; coryza bilatéral ; haleine fétide ; adénopathie bilatérale avec périadénite ; pâleur ; T° 39°3 ; pouls 112 ; T. A. 9,5-7,5 ; urée 0,32. Traité le 3<sup>e</sup> jour. Reçoit 164.000 u. a. en 5 jours dont 24.000 u. a. le 1<sup>er</sup> jour. Gorge détergée le 5<sup>e</sup> jour. Le 21<sup>e</sup> jour, paralysie du voile durant 1 mois. Le 24<sup>e</sup> jour, paralysie de l'accommodation durant 6 jours. Sort guéri le 52<sup>e</sup> jour.

**Obs. 20.** — G..., 22 mois. F. M. grisâtres, étendues, enchâssées dans une muqueuse rouge, saignant facilement ; haleine fétide ; jetage purulent ; adénopathie bilatérale avec grosse périadénite à droite ; T° 38°5 ; pouls 120 ; pâleur, prostration ; T. A. 9-6,5 ; urée 0,35. Traité le 3<sup>e</sup> jour. Reçoit 60.000 u. a. en 4 jours dont 20.000 le 1<sup>er</sup> jour. Gorge détergée en 6 jours. Le 16<sup>e</sup> jour, paralysie du voile ; paralysie des membres inférieurs à la 5<sup>e</sup> semaine ; 15 jours après, strabisme qui dure 5 jours. Sort le 57<sup>e</sup> jour ; les réflexes sont encore abolis.

**Obs. 21.** — F..., 12 ans. F. M. grisâtres, recouvrant les amygdales, descendant sur la face postérieure du pharynx ; muqueuse rouge, œdématisée ; pas de coryza ; adénopathie volumineuse bilatérale avec grosse périadénite ; bon facies ; T° 38°5 ; pouls 88 ; T. A. 10-5 ; alb. traces ; urée 0,38. Traité le

3<sup>e</sup> jour. Reçoit 60.000 u. a. en 3 jours dont 40.000 le 1<sup>er</sup> jour. Gorge détergée en 4 jours. Le 12<sup>e</sup> jour, légère paralysie du voile qui dure 3 semaines. Sort guéri le 56<sup>e</sup> jour.

**Obs. 22.** — H..., 4 ans 1/2. F. M. bilatérales, grisâtres, recouvrant les amygdales et la luette, s'étendant à gauche sur le voile jusqu'à la muqueuse jugale; coryza purulent bilatéral; haleine fétide; adénopathie bilatérale avec volumineuse périadénite à gauche; T° 38°3; pouls 120; T. A. 8-5. alb. traces; urée 0,60. Traité le 3<sup>e</sup> jour. Reçoit 30.000 u. a. en 3 jours dont 12.000 u. a. le 1<sup>er</sup> jour. Gorge détergée le 4<sup>e</sup> jour. Le 7<sup>e</sup> jour, paralysie du voile. Le 9<sup>e</sup> jour, paracentèse droite suivie de mastoïdectomie. Le 14<sup>e</sup> jour, tachycardie, assourdissement des bruits du cœur. Le 16<sup>e</sup> jour, mastoïdectomie gauche. Le 30<sup>e</sup> jour, abolition des réflexes avec diminution de la force musculaire au niveau des membres inférieurs et des muscles du tronc. Sort guéri le 60<sup>e</sup> jour, les réflexes sont normaux.

**Obs. 23.** — D..., 5 ans 1/2. F. M. épaisses recouvrant les amygdales, la luette et le voile du palais; pas de coryza; haleine un peu fétide; adénite bilatérale avec volumineuse périadénite de chaque côté; T° 37°5; pouls 130; traces d'alb.; urée 0,27. Malade en cours de vaccination. A reçu 3 injections d'anatoxine; Schick de contrôle positif et 4<sup>e</sup> injection quatre jours avant l'hospitalisation. Traité le 3<sup>e</sup> jour. Reçoit 160.000 u. a. en 5 jours, dont 30.000 u. a. le 1<sup>er</sup> jour. Gorge détergée à la fin du 5<sup>e</sup> jour. Guérison sans paralysie.

**Obs. 24.** — J..., 11 ans 1/2. F. M. épaisses, recouvrant les amygdales et le voile, descendant sur la face postérieure du pharynx; coryza bilatéral; adénopathie avec périadénite bilatérale; T° 38°5; pouls 100; T. A. 11,5-6; urée 0,38. Traité le 4<sup>e</sup> jour. Reçoit 70.000 u. a. en 3 jours dont 20.000 le 1<sup>er</sup> jour. Gorge détergée en 4 jours. Le 7<sup>e</sup> jour, extrasystoles; T. A. 9-5. Le 17<sup>e</sup> jour, paralysie du voile. Guérison.

**Obs. 25.** — G..., 10 ans 1/2. F. M. grisâtres, enchâssées dans une muqueuse très œdématiée, recouvrant les amygdales, engainant la luette; coryza bilatéral purulent avec érosions sous-narinales; adénopathie bilatérale avec grosse périadénite. T° 39; pouls 96; T. A. 9-5,5; alb. 0,15; urée 0,35. Traité le 4<sup>e</sup> jour. Reçoit 65.000 u. a. en 3 jours: 30.000 u. a. dont 10.000 par voie veineuse le 1<sup>er</sup> jour, 15.000 u. a. le 2<sup>e</sup> jour, 20.000 u. a. le 3<sup>e</sup> jour. Gorge détergée en 5 jours. Le 9<sup>e</sup> jour, paralysie du voile qui dure 14 jours. Sort guéri le 58<sup>e</sup> jour. L'enfant avait été correctement vacciné 3 ans auparavant.

**Obs. 26.** — B..., 4 ans. F. M. grisâtres, sphacéliques, recouvrant toute la gorge ; haleine fétide ; adénite volumineuse avec énorme périadénite ; coryza purulent ; lèvres fuligineuses ; pâleur ; T° 39° ; pouls 120 ; T. A. 11-6 ; urée 0,50. Traité le 4<sup>e</sup> jour. Reçoit 100.000 u. a. en 4 jours : 30.000 u. a. dont 10.000 par voie veineuse les 2 premiers jours, 20 000 u. a. les 2 derniers jours. Gorge détergée le 5<sup>e</sup> jour. Le 11<sup>e</sup> jour, assourdissement des bruits du cœur ; T. A. 7-4 ; abattement. Le 13<sup>e</sup> jour, paralysie du voile qui dure 5 semaines ; pas de vomissements. Le 26<sup>e</sup> jour, strabisme O. D. suivi d'aréflexie tendineuse aux membres inférieurs. Sort le 58<sup>e</sup> jour. Les réflexes sont encore abolis.

**Obs. 27.** — H..., 3 ans. F. M. grisâtres recouvrant toute la gorge ; coryza bilatéral purulent ; adénopathie bilatérale avec périadénite ; haleine fétide ; T° 38° ; pouls 120 ; T. A. 8-4 ; urée 0,61 ; traité le 4<sup>e</sup> jour. Reçoit 150.000 u. a. en 4 jours : 40.000 u. a. dont 10.000 par voie veineuse le 1<sup>er</sup> jour, 40.000 u. a. les 2<sup>e</sup> et 3<sup>e</sup> jours, 30.000 u. a. le 4<sup>e</sup> jour. Gorge détergée en 6 jours. Le 11<sup>e</sup> jour, paralysie du voile qui dure 3 semaines. Sort guéri le 51<sup>e</sup> jour.

L'enfant avait reçu à titre préventif 5.000 u. a. 5 semaines auparavant.

**Obs. 28.** — J..., 7 ans 1/2. F. M. épaisses, grisâtres, sur les amygdales, engainant la luette, remontant sur le voile à droite ; muqueuse œdématisée, hémorragique ; coryza discret ; haleine fétide ; adénopathie bilatérale avec volumineuse périadénite ; T° 38° ; pouls 120 ; alb. 0,90 ; urée 0,22 ; T. A. 12,5-7. Traité le 4<sup>e</sup> jour. Reçoit 80.000 u. a. en 3 jours dont 40.000 le 1<sup>er</sup> jour. Gorge détergée en 5 jours. Le 26<sup>e</sup> jour, paralysie du voile qui dure 6 semaines. Sort guéri le 57<sup>e</sup> jour.

**Obs. 29.** — G..., 5 ans. F. M. grisâtres étendues sur les deux amygdales, engainant la luette ; muqueuse rouge et œdématisée ; haleine fétide ; adénopathie bilatérale volumineuse avec grosse périadénite ; T° 39° ; pouls 124 ; T. A. 9-5 ; urée 0,20. Traité le 4<sup>e</sup> jour. Reçoit 70.000 u. a. en 3 jours dont 20.000 u. a. le 1<sup>er</sup> jour. Gorge détergée en 5 jours. Sort le 36<sup>e</sup> jour sans avoir présenté de paralysie.

**Obs. 30.** — R..., 4 ans 1/2. F. M. grisâtres, saignotantes, recouvrant les amygdales ; muqueuse rouge, œdématisée ; haleine fétide ; jetage purulent avec érosions sous-narinaires ; adénopathie bilatérale avec volumineuse périadénite ; facies bien coloré ; T° 38° 4 ; pouls 140 ; T. A. 9-6,5 ; alb. 0,20 ; urée 0,20. Traité le 5<sup>e</sup> jour. Reçoit 42.000 u. a. en 3 jours dont 18.000 le 1<sup>er</sup> jour.

Gorge détergée en 4 jours ; ecchymoses aux points de piqûres ; les jours suivants, tachycardie ; T. A. 6-4 ; bruits du cœur assourdis ; urée 0,95. Le 17<sup>e</sup> jour, paralysie du voile qui dure 1 mois, puis paralysie de l'accommodation et aréflexie tendineuse sans diminution appréciable de la force musculaire. Sort le 59<sup>e</sup> jour ; les réflexes sont encore abolis.

**Obs. 31.** — L..., 27 mois. F. M. grisâtres recouvrant les amygdales et la luette, descendant sur la face postérieure du pharynx, entraînant de la gêne respiratoire ; coryza bilatéral, haleine très fétide ; adénopathie volumineuse avec grosse périadénite surtout marquée à droite ; asthénie ; T° 38°5 ; pouls 120 ; T. A. 7-4 ; traces d'alb. ; urée 0,32. Début de l'angine reste indéterminé. Traité par 40.000 u. a. en 2 jours dont 20.000 u. a. le 1<sup>er</sup> jour. Gorge détergée en 4 jours. Paralysie du voile après le 30<sup>e</sup> jour, ne se généralise pas. Guérison.

**Obs. 32.** — R..., 5 ans. F. M. grisâtres, sanieuses, recouvrant les amygdales et remontant sur le voile ; fétidité de l'haleine ; coryza muco purulent ; épistaxis gauche ; adénopathie avec périadénite ; T° 37°2 ; pouls 108 ; T. A. 11-6 ; urée 0,60. Le début de l'angine reste indéterminé. Reçoit 60.000 u. a. en 3 jours, dont 12.000 le 1<sup>er</sup> jour. Gorge détergée en 4 jours. Le 8<sup>e</sup> jour de l'hospitalisation, paralysie du voile, suivie d'aréflexie tendineuse aux membres inférieurs 5 semaines après. Sort guéri le 67<sup>e</sup> jour ; les réflexes restent abolis.

**Obs. 33.** — M..., 5 ans. F. M. grisâtres, sur les deux amygdales ; haleine légèrement fétide ; pas de coryza ; adénopathie bilatérale avec grosse périadénite à droite ; T° 37°3 ; pouls 128 ; urée 0,28. Traité le 2<sup>e</sup> jour. Reçoit 60.000 u. a. en 3 jours dont 24.000 u. a. le 1<sup>er</sup> jour. Gorge détergée en 6 jours. Le 11<sup>e</sup> jour, paralysie du voile. Trois semaines après, paralysie des membres inférieurs. Guérison.

**Obs. 34.** — D..., 12 ans 1/2. F. M. sur les deux amygdales, remontant sur le voile à droite ; pas de coryza ; haleine un peu fétide ; adénopathie bilatérale avec périadénite des deux côtés, surtout marquée à droite ; T° 39°2 ; pouls 100 ; T. A. 12-6 ; urée 0,20. Traité le 2<sup>e</sup> jour. Reçoit 40.000 u. a. en 2 jours dont 20.000 le 1<sup>er</sup> jour. Gorge détergée en 3 jours ; le 13<sup>e</sup> jour, paralysie du voile qui dure 6 semaines. Sort le 60<sup>e</sup> jour. Malade correctement vacciné 2 ans auparavant.

**Obs. 35.** — C..., 5 ans. F. M. grisâtres, recouvrant les amygdales enfoncées dans une muqueuse rouge et œdématisée ; coryza gauche : adénopathie

bilatérale avec périadénite à gauche ; T° 38°4 ; pouls 120 ; T. A. 9,5-5,5 ; urée 0,48. Traité le 3<sup>e</sup> jour. Reçoit 40.000 u. a. en 2 jours dont 20.000 u. a. le 1<sup>er</sup> jour. Gorge détergée en 5 jours. Le 35<sup>e</sup> jour, paralysie du voile suivie de l'abolition d'un réflexe rotulien. Guérison.

**Obs. 36.** — B..., 21 mois. F. M. grisâtres, recouvrant les amygdales, descendant sur la face postérieure du pharynx ; muqueuse rouge, œdématiée ; coryza bilatéral ; volumineuse adénopathie bilatérale ; T° 38°4 ; pouls 128 ; T. A. 6-4 ; urée 0,35. Reçoit 36.000 u. a. en 3 jours dont 20.000 u. a. le 1<sup>er</sup> jour. Gorge détergée en 4 jours. La paralysie du voile passe inaperçue. Le 27<sup>e</sup> jour, paralysie de l'accommodation. Le 30<sup>e</sup> jour, paralysie des membres inférieurs. Le 64<sup>e</sup> jour, l'enfant quitte le service, marchant parfaitement.

**Obs. 37.** — H..., 13 ans. F. M. grisâtres, recouvrant les deux amygdales, enchâssées dans une muqueuse rouge, œdématiée ; adénopathie bilatérale avec légère périadénite ; pâleur ; T° 38° ; pouls 92 ; T. A. 10,5-6,5 ; urée 0,25. Reçoit 39.000 u. a. en 2 jours, dont 30.000 le 1<sup>er</sup> jour. Traité le 4<sup>e</sup> jour. Gorge détergée en 5 jours. Guérison sans paralysie.

**Obs. 38.** — H..., 4 ans 1/2. F. M. recouvrant les amygdales, très rouges ; léger œdème de la muqueuse ; adénopathie bilatérale moyenne avec périadénite bilatérale surtout marquée à droite ; pas de coryza ; pâleur ; T° 38° ; pouls 120 ; T. A. 9-6 ; urée 0,37. Traité le 5<sup>e</sup> jour. Reçoit 50.000 u. a. en 2 jours dont 30.000 le 1<sup>er</sup> jour. Gorge détergée en 4 jours. Sort guéri le 37<sup>e</sup> jour sans avoir présenté de paralysie.

**Obs. 39.** — M..., 7 ans. F. M. recouvrant les amygdales, les piliers, engainant la luette, descendant sur la face postérieure du pharynx ; coryza bilatéral ; adénopathie bilatérale avec périadénite ; haleine fétide ; T° 38°5 ; pouls 100 ; T. A. 8-4 ; alb. 0,30 ; urée 0,26. Traité le 5<sup>e</sup> jour. Reçoit 40.000 u. a. en 2 jours : 30.000 u. a. dont 10.000 par voie veineuse le 1<sup>er</sup> jour, 10.000 u. a. le 2<sup>e</sup> jour. Gorge détergée le 4<sup>e</sup> jour. Guérison sans paralysie.

**Obs. 40.** — C..., 9 ans. F. M. grisâtres, recouvrant les amygdales, les piliers, remontant sur le voile, descendant sur la face postérieure du pharynx ; coryza bilatéral ; volumineuse adénite bilatérale avec légère réaction périganglionnaire ; haleine fétide ; bon facies ; T° 38°4 ; pouls 120 ; T. A. 8,5-6 ; urée 0,36. Traité le 6<sup>e</sup> jour. Reçoit 60.000 u. a. en 3 jours : 35.000 u. a. dont

10.000 par voie veineuse le 1<sup>er</sup> jour, 20.000 u. a. le 2<sup>e</sup> jour, 5.000 u. a. le 3<sup>e</sup> jour. Gorge détergée le 4<sup>e</sup> jour. Le 8<sup>e</sup> jour, paralysie du voile qui dure un mois. Le 30<sup>e</sup> jour, paralysie de l'accommodation qui dure 6 jours. Guérison. Quitte le service le 66<sup>e</sup> jour.

*9 formes malignes à prédominance unilatérale ou formes sub-malignes :*

Nous désignons ainsi les angines dans lesquelles l'œdème périganglionnaire prédomine nettement d'un côté ou demeure strictement unilatéral. Leur aspect clinique, leur évolution plus favorable, justifient leur isolement en un groupe particulier :

**Obs. 41.** — B..., 3 ans 1/2. F. M. grisâtres, recouvrant les amygdales sans les dépasser ; œdème de la muqueuse ; adénopathie volumineuse avec grosse périadénite à droite ; T° 38°2 ; pouls 104 ; T. A. 8-4 ; urée 0,25. Traité le 2<sup>e</sup> jour. Reçoit 38.000 u. a. en 2 jours dont 18.000 le 1<sup>er</sup> jour. Gorge détergée en 4 jours. Guérison sans paralysie. Sort le 41<sup>e</sup> jour.

**Obs. 42.** — M..., 7 ans. F. M. étendues, recouvrant les amygdales, descendant sur la face postérieure du pharynx ; la muqueuse, rouge, est fortement œdématiée ; coryza gauche ; adénopathie bilatérale avec volumineuse périadénite à gauche ; T° 38°3 ; pouls 100 ; urée 0,41. Traité le 2<sup>e</sup> jour. Reçoit 30.000 u. a. en 2 jours (15.000 u. a. par injection). Gorge détergée le 5<sup>e</sup> jour. Sort le 30<sup>e</sup> jour sans avoir présenté de paralysie.

**Obs. 43.** — D..., 2 ans. F. M. grisâtres sur les amygdales, le voile et la face postérieure du pharynx ; œdème de la muqueuse ; volumineuse adénite avec réaction périganglionnaire à droite ; signes laryngés (tubage) ; T° 38,5 ; pouls 124. Traité le 2<sup>e</sup> jour. Reçoit 50.000 u. a. en 3 jours dont 20.000 le 1<sup>er</sup> jour. Gorge détergée en 5 jours. Sort le 36<sup>e</sup> jour. Guérison sans paralysie.

**Obs. 44.** — L..., 4 ans. F. M. grisâtres, recouvrant les amygdales, engainant la luette ; haleine fétide ; volumineuse adénopathie à gauche avec grosse périadénite ; T° 39° ; pouls 120 ; urée 0,45. Traité le 2<sup>e</sup> jour. Reçoit 33.000 u. a. en 3 jours dont 3.000 u. a. le 1<sup>er</sup> jour. Gorge détergée en 5 jours. Sort le 24<sup>e</sup> jour. Nous avons pu vérifier que, dans la suite, l'enfant n'a pas présenté de paralysie.

**Obs. 45.** — A..., 6 ans. Amygdales fortement tuméfiées, venant presque au contact l'une de l'autre, recouvertes de fausses membranes qui descendent sur la face postérieure du pharynx ; volumineuse adénopathie avec très grosse réaction périganglionnaire à gauche : T° 38°3, pouls 140 ; T. A. 9,5-6,5 ; alb. traces ; urée 0,43. Traité le 3<sup>e</sup> jour. Reçoit 60.000 u. a. en 4 jours, dont 30.000 u. a. le 1<sup>er</sup> jour. Gorge détergée en 5 jours. Sort le 54<sup>e</sup> jour sans avoir présenté de paralysie.

**Obs. 46.** — D..., 6 ans. F. M. sur les amygdales, remontant sur le voile et la face interne de la joue droite ; F. M. au niveau des commissures labiales ; adénopathie bilatérale avec périadénite volumineuse à droite ; T° 38°5 ; pouls 116. Traité le 3<sup>e</sup> jour. Reçoit 48.000 u. a. en 4 jours dont 18.000 le 1<sup>er</sup> jour. Guérison sans paralysie.

**Obs. 47.** — P..., 11 ans. F. M. grisâtres, recouvrant les amygdales ; œdème du voile ; haleine fétide ; adénopathie bilatérale avec périadénite à gauche ; T° 37°2 ; pouls 100 ; T. A. 11-6,5 ; urée 0,48. Traité le 3<sup>e</sup> jour. Reçoit 24.000 u. a. en 4 jours dont 18.000 le 1<sup>er</sup> jour. Gorge détergée le 5<sup>e</sup> jour. Sort le 45<sup>e</sup> jour sans avoir présenté de paralysie.

**Obs. 48.** — C..., 5 ans. F. M. grisâtres, recouvrant les amygdales et le pilier droit ; gros œdème pharyngé ; adénopathie bilatérale avec très volumineuse périadénite à droite ; T° 37°6 ; pouls 104 ; urée 0,25 ; T. A. 9-5,5. Traité le 6<sup>e</sup> jour. Reçoit 90.000 u. a. en 4 jours dont 40.000 le 1<sup>er</sup> jour. Gorge détergée en 6 jours. Sort guéri le 50<sup>e</sup> jour sans avoir présenté de paralysie.

L'enfant avait été correctement vacciné 16 mois auparavant.

**Obs. 49.** — A..., 12 ans 1/2. F. M. grisâtres, adhérentes, recouvrant les deux amygdales et le pilier postérieur gauche ; pas de coryza ; légère fétidité de l'haleine ; adénopathie bilatérale avec volumineuse périadénite à gauche ; T° 39° ; pouls 110 ; T. A. 11-7 ; alb. traces ; urée 0,25. Traité le 8<sup>e</sup> jour. Reçoit 68.000 u. a. en 3 jours dont 18.000 le 1<sup>er</sup> jour. Gorge détergée en 5 jours. Le 15<sup>e</sup> jour, paralysie du voile qui dure 5 semaines. Le 37<sup>e</sup> jour, abolition des réflexes tendineux aux membres inférieurs. Sort le 58<sup>e</sup> jour ; les réflexes sont encore abolis.

#### ÉTUDE DES OBSERVATIONS.

Si nous reprenons maintenant ces groupes d'observations en soulignant le type clinique de l'angine, la date du début du trai-

tement, la dose de sérum injecté, l'évolution de l'affection, nous pouvons dégager de leur ensemble un certain nombre de faits :

**1<sup>er</sup> groupe.** — Nous avons observé une *crypto-diphthérie*, traitée par 168.000 u. a. très tardivement (le 8<sup>e</sup> jour). L'enfant a succombé malgré cette dose massive de sérum ; ceci n'est pas pour nous surprendre étant donné le retard considérable apporté dans ce cas à la sérothérapie.

**2<sup>e</sup> groupe.** — Parmi les 3 *angines pseudo-phlegmoneuses* que nous avons eu à traiter, nous avons noté 1 décès. Il s'agissait d'un enfant traité très tardivement lui aussi (le 4<sup>e</sup> jour) par 88.000 u. a. dont 18.000 u. a. le 1<sup>er</sup> jour du traitement. Les 2 survivies concernent un enfant traité par 174.000 u. a., un temps indéterminé après le début de l'angine (obs. 3) et une fillette de 13 ans, traitée à la 48<sup>e</sup> heure par 70.000 u. a. (obs. 4). Dans les 2 cas sont apparues des paralysies du voile suivies d'aréflexie tendineuse dans le premier cas et de paralysie de l'accommodation dans le second.

Notons dès maintenant que dans le cas n° 4, la paralysie du voile, très précoce, survenue le 6<sup>e</sup> jour de l'affection est venue traduire l'extrême gravité de la maladie. L'enfant a néanmoins guéri après avoir reçu une dose modérée de sérum, soit 70.000 u. a. Mais, la première injection avait été massive : 40.000 u. a. dont 10.000 u. a. par voie veineuse. Nous verrons plus loin l'importance que nous attachons à ce fait.

**3<sup>e</sup> groupe.** — Les 2 formes dans lesquelles les signes d'intoxication dominaient la scène, les fausses membranes étant peu étendues, ont évolué toutes deux vers la mort. Dans un cas (obs. 5) le début de l'affection n'a pu être déterminé. L'enfant a reçu 76.000 u. a. en 3 jours dont 18.000 le 1<sup>er</sup> jour. Dans le second cas, (obs. 6) traité le 3<sup>e</sup> jour, la sérothérapie a sans doute été insuffisante. L'enfant est entré au pavillon le 5<sup>e</sup> jour, après avoir reçu seulement 18.000 u. a. le 1<sup>er</sup> jour du traitement ; le lendemain, il n'avait pas été pratiqué d'injection, la malignité de l'angine n'ayant probablement pas été reconnue. Nous avons pratiqué le 5<sup>e</sup> jour, une seconde injection de 12.000 u. a. ; mais le temps perdu ne se rattrape pas. Le 8<sup>e</sup> jour survenait une paralysie vélo-

palatine ; le 9<sup>e</sup> jour, l'apparition de vomissements et d'une bradycardie à 28 annonçait l'issue fatale et l'enfant succombait subitement dans la soirée.

Nous ne pouvons bien entendu affirmer qu'une sérothérapie mieux comprise eût pu éviter cette terminaison. L'enfant, nous le répétons, avait été traité le troisième jour, c'est-à-dire déjà tardivement. Nous pensons néanmoins qu'il eût été préférable ici encore d'injecter les 30.000 u. a. d'emblée plutôt que d'injecter cette même dose en l'espace de trois jours.

4<sup>e</sup> groupe. — Parmi les 34 enfants atteints d'*angine maligne typique*, 9 ont succombé (26,5 %) ; 25 ont guéri avec ou sans complication.

#### Dose de sérum injecté.

A. *Les décès.* — Les doses de sérum injecté dans les 9 cas ayant évolué vers la mort ont varié de 30.000 à 110.000 u. a.

2 fois, la dose n'a pas atteint 60.000 u. a. chez deux enfants traités le quatrième jour (obs. 11 et 14).

7 fois, elle a dépassé 60.000 u. a. chez des enfants traités :

5 fois le 3<sup>e</sup> jour (obs. 7-8-9-10-15)

1 fois le 4<sup>e</sup> jour (obs. 12)

1 fois le 6<sup>e</sup> jour (obs. 13)

Ainsi, ces 9 enfants ont tous été traités au plus tôt le troisième jour, c'est-à-dire tardivement et par des doses assez fortes puisque, 7 fois sur 9, elles ont été supérieures à 60.000 u. a.

B. *Les survies.* — Les 25 enfants ayant survécu ont reçu des doses de sérum variant de 30.000 à 164.000 u. a.

— Dans 16 cas, il a été injecté moins de 60.000 u. a. (64 %).

Ces 16 enfants ont été traités :

4 fois le 2<sup>e</sup> jour (obs. 16-17-33-34)

5 fois le 3<sup>e</sup> jour (obs. 20-21-22-35-36)

1 fois le 4<sup>e</sup> jour (obs. 37)

3 fois le 5<sup>e</sup> jour (obs. 30-38-39)

1 fois le 6<sup>e</sup> jour (obs. 40)

2 fois, le début de l'affection n'a pu être déterminé (obs. 31-32).

Dans les 3/4 des cas par conséquent, le début du traitement a été tardif : le troisième jour au plus tôt.

Dans 9 cas, la dose de sérum injecté a dépassé 60.000 u. a.  
Ces 9 enfants ont été traités :

- 1 fois le 2<sup>e</sup> jour (obs. 18)
- 2 fois le 3<sup>e</sup> jour (obs. 19-23)
- 6 fois le 4<sup>e</sup> jour (obs. 24-25-26-27-28-29)

Soit, 8 fois sur 9, le troisième jour au plus tôt, c'est-à-dire tardivement.

De la comparaison de ces chiffres, il ressort que ces enfants ont tous été traités dans des conditions analogues, tardivement, à l'exception de 5 malades traités le deuxième jour et guéris.

Parmi ceux-là, 9 ont succombé, 25 ont guéri, sans qu'il soit possible de faire intervenir la dose totale de sérum injecté pour expliquer cette évolution différente de la maladie. Des doses dépassant largement 60.000 u. a., atteignant 100.000 u. a. et plus, n'ont pas paru plus efficaces que des doses modérées restant aux environs de 40.000 à 60.000 u. a.

Nous pensons donc que cette dose totale de 60.000 u. a. est largement suffisante et qu'une dose de sérum supérieure ne permet pas d'obtenir de meilleurs résultats.

*C. Paralysies.* — Cette dose de 60.000 unités antitoxiques est-elle suffisante aussi en ce qui concerne les paralysies, ou mieux, l'apparition ou l'absence de paralysie chez les 25 enfants ayant survécu, est-elle en rapport avec la dose totale de sérum injecté ?

Parmi les 25 enfants atteints d'angine maligne typique ayant survécu, 18 ont présenté des paralysies, soit 72 %.

1° PARALYSIES PRÉCOCES : Chez 4 malades, les paralysies ont été précoces. La paralysie du voile est apparue du sixième au neuvième jour, comme dans les formes ayant évolué vers la mort. On connaît la valeur pronostique fâcheuse d'une paralysie du voile apparue avant le dixième jour ; ces 4 enfants ont néanmoins guéri.

Trois d'entre eux avaient été traités respectivement les troi-

sième, quatrième et sixième jours, c'est-à-dire tardivement (obs. 22, 25, 40).

Le quatrième enfant (obs. 16) était atteint d'angine maligne d'emblée dont on sait la gravité ; mais le traitement fut institué ici au début du deuxième jour, c'est-à-dire dans des conditions particulièrement favorables.

L'évolution de ces 4 paralysies a été variable :

Dans 1 cas (obs. 25), la paralysie est restée localisée au voile.

L'enfant avait été correctement vacciné 3 ans auparavant.

Dans 3 cas, elle s'est plus ou moins étendue.

Or, ces 4 enfants, atteints d'angine maligne grave compliquée de paralysie du voile précoce, n'ont reçu que des doses totales de sérum relativement peu considérables, soit :

30.000 u. a., 1 fois

60.000 u. a., 2 fois

65.000 u. a., 1 fois

Mais la première injection a été massive trois fois sur quatre.

Dans 3 cas en effet, il a été injecté d'emblée 30.000 u. a. Une fois par contre, la première dose n'a été que de 12.000 u. a. (obs. 22).

Signalons encore que, trois fois sur quatre, une partie du sérum a été injectée par voie veineuse, mais cette injection a été trop tardive pour que nous puissions lui attribuer un rôle dans cette évolution favorable. Dans la forme maligne d'emblée cependant (obs. 16), l'injection intra-veineuse de sérum a été pratiquée dès le début du traitement (le 2<sup>e</sup> jour) ; nous y reviendrons plus loin.

Le seul cas (obs. 22) où il n'a pas été injecté de sérum par voie veineuse est aussi celui où la dose totale de sérum a été la plus faible (30.000 u. a.) et où la première injection fut la moins massive (12.000 u. a.). C'est aussi, de toutes les paralysies que nous avons observées chez les malades traités dans le Service, de beaucoup la plus grave, la seule qui atteignit à la fois les membres inférieurs et les muscles du tronc.

2<sup>e</sup> PARALYSIES TARDIVES : Nous venons de voir que, parmi les 18 enfants atteints d'angine maligne typique compliquée de para-

lysies, 4 ont présenté des paralysies précoces. Chez les 14 autres, les paralysies ont été plus tardives et sont apparues du douzième au trente-cinquième jour. Ici encore leur évolution a été variable.

a) Les paralysies sont restées localisées au voile dans 6 cas.

5 fois, les enfants avaient été traités au plus tôt le 3<sup>e</sup> jour (obs. 21, 24, 27, 31).  
1 fois, le 2<sup>e</sup> jour. L'enfant avait été correctement vacciné 2 ans auparavant (obs. 34).

La dose totale de sérum injecté a été :

3 fois supérieure à 60.000 u. a. (80.000 à 150.000).

3 fois inférieure ou égale à 60.000 u. a. (40.000 à 60.000).

Mais, la première injection a toujours été élevée ; la première dose injectée a atteint en effet 20.000 u. a. trois fois, 40.000 u. a. trois fois.

Dans 2 cas sur 6 seulement, une partie de la première dose a été injectée par voie veineuse mais tardivement, le quatrième jour (obs. 27) et le 5<sup>e</sup> jour (obs. 24), ce qui, à notre avis, lui enlève une partie de sa valeur.

b) Les paralysies se sont plus ou moins étendues dans 8 cas. L'extension des paralysies s'est manifestée deux fois par une paralysie de l'accommodation accompagnée ou non de strabisme, six fois par une paralysie des membres inférieurs. Celle-ci n'a été une véritable paraplégie avec diminution de la force musculaire que chez 4 enfants ; chez les 2 autres, tout s'est borné à une simple aréflexie tendineuse sans diminution appréciable de la force musculaire.

Le traitement a été institué tardivement, le troisième jour au plus tôt, sauf dans un cas où la première injection a été pratiquée le deuxième jour (obs. 33).

La dose totale injectée a été :

Voisine de 40.000 u. a. 3 fois (obs. 30, 35, 36).

Égale à 60.000 u. a. 3 fois (obs. 20, 32, 33).

Dans 2 cas, elle a largement dépassé 60.000 u. a. (obs. 19, 26).

Mais la première dose injectée a atteint une fois seulement 30.000 u. a. Dans les 7 autres cas, elle a varié entre 12.000 et 24.000 u. a. Elle a donc été relativement faible, plus faible que dans les cas où la paralysie est restée localisée au voile.

Il a été injecté du sérum par voie veineuse une fois seulement, le premier jour du traitement qui se trouvait être le quatrième jour de l'affection. Ici encore, l'injection intraveineuse de sérum a donc été tardive et son utilité contestable.

3<sup>o</sup> ABSENCE DE PARALYSIE : Nous venons de réunir les 18 cas d'angine maligne typique qui se sont compliqués de paralysies et ont évolué finalement vers la guérison.

Sept autres malades parmi les 25 qui ont survécu ont guéri sans paralysie. Cette absence de paralysie est-elle en rapport avec la dose de sérum injecté ?

Parmi ces 7 enfants :

|   |                                        |
|---|----------------------------------------|
| 2 | ont été traités le 2 <sup>e</sup> jour |
| 1 | — 3 <sup>e</sup> —                     |
| 2 | — 4 <sup>e</sup> —                     |
| 2 | — 5 <sup>e</sup> —                     |

La dose totale de sérum injecté a été :

Inférieure à 60.000 u. a. dans 4 cas (obs. 17-37-38-39).

Supérieure à 60.000 u. a. dans 3 cas (obs. 18-23-29).

Dans l'ensemble, elle n'a donc pas été supérieure à la moyenne des doses injectées dans les cas qui ont été suivis de paralysies.

Mais la première injection a été massive six fois sur sept. Dans 6 cas en effet, la première dose injectée a atteint 30.000 u. a. Dans un seul cas, cette première injection a été de 18.000 u. a., l'enfant n'a pas présenté de paralysie ; signalons qu'il avait été correctement vacciné par trois injections d'anatoxine, la dernière datant de six mois.

Dans un cas, une partie de la première dose a été injectée par voie veineuse. L'enfant a reçu 40.000 u. a. en deux jours dont 30.000 u. a. le premier jour. Sur ces 30.000 u. a., 10.000 ont été injectées dans la veine. Nous ne pensons pas que l'on puisse

attribuer l'heureuse évolution de ce cas à l'injection intra-veineuse de sérum, celle-ci ayant été pratiquée le 5<sup>e</sup> jour de l'angine, c'est-à-dire très tardivement.

*5<sup>e</sup> groupe : Formes à prédominance unilatérale ou formes sub-malignes.*

Tels sont les faits observés par nous dans les 34 cas d'angine maligne typique que nous avons eu à traiter. Nous avons dit plus haut que nous avons réservé une place à part aux 9 cas d'angine maligne dans lesquels les signes locaux, en particulier l'œdème pharyngé et périganglionnaire, prédominaient nettement d'un côté ou restaient unilatéraux.

Ces formes, indiscutablement malignes, de part là, présence d'un œdème pharyngé et cervical important, nous ont paru cependant moins graves que les autres angines malignes. Nous avons pensé qu'il fallait, pour cette raison, les classer en un groupe particulier afin de ne pas fausser les résultats obtenus.

**MORTALITÉ :** Ces 9 malades ont tous guéri. Nous n'avons pas observé un seul décès alors que la mortalité pour l'ensemble des formes malignes avec œdème pharyngé et périganglionnaire bilatéral a été de 26,5 %.

**DÉBUT DU TRAITEMENT :** Ces 9 enfants ont dans l'ensemble été traités un peu plus tôt que les autres.

4 fois, le traitement a été institué le 2<sup>e</sup> jour, c'est-à-dire dans de bonnes conditions.

3 fois, le 3<sup>e</sup> jour.

2 fois cependant, très tardivement, les 6<sup>e</sup> et 8<sup>e</sup> jours.

**DOSES :** Les doses de sérum injecté ont été :

7 fois inférieures à 60.000 u. a. (4 fois inf. à 40.000 u. a.)

2 fois supérieures à 60.000 u. a. (obs. 48 et 49).

c'est-à-dire plutôt modérées, sauf chez deux enfants ayant été traités très tardivement.

**PARALYSIES :** Dans un seul cas, l'évolution a été compliquée de paralysies. La paralysie du voile est apparue le quinzième jour

et a été suivie d'aréflexie tendineuse à la cinquième semaine. (obs. 49 ). L'enfant avait reçu 68.000 u. a. en trois jours, dont 18.000 le premier jour. Ici encore, la dose élevée de sérum injecté n'a pas empêché l'apparition d'une paralysie que nous attendions d'ailleurs car l'enfant n'est arrivé dans le Service que le huitième jour sans avoir encore reçu de sérum.

Remarquons que l'enfant faisant l'objet de l'observation 48, traité lui aussi par une forte dose de sérum et tardivement, le sixième jour, n'a pas présenté de paralysie ; mais il est à noter qu'il avait été vacciné correctement seize mois auparavant.

Dans ce groupe particulier d'angines à prédominance unilatérale, la moindre gravité de l'affection paraît être plus en rapport avec la relative précocité du traitement et l'état d'immunité antérieure du malade, qu'avec les doses de sérum injecté.

\* \* \*

De l'étude des formes malignes, nous pouvons dégager plusieurs enseignements.

#### 1<sup>o</sup> INFLUENCE DE LA PRÉCOCITÉ DU TRAITEMENT.

##### a) Sur l'évolution de l'angine : mort ou guérison.

En règle, les diphtéries malignes que nous avons traitées l'ont été tardivement, beaucoup plus souvent le troisième jour ou après le troisième jour que le second, jamais avant la vingt-quatrième heure.

Les enfants ayant succombé avaient tous reçu leur première injection de sérum le troisième jour au plus tôt. Tous ceux qui furent traités le deuxième jour ont guéri.

Cette constatation met une fois de plus en lumière l'importance capitale de la précocité du traitement dans l'évolution générale de la maladie.

##### b) Sur l'apparition des paralysies.

L'heureux effet du traitement précoce sur la prévention des paralysies est beaucoup moins net ; nous insisterons plus loin sur ce point.

Disons tout de suite que si des doses de sérum — même con-

sidérables — n'ont pu empêcher l'apparition de paralysies dans les cas d'angine maligne que nous avons observés, c'est que, de toute vraisemblance, le traitement a été institué trop tard.

Dans leurs premières expériences, Roux et Yersin, en 1888, montraient la réalité des paralysies diphtériques expérimentales, secondaires à l'inoculation de toxine ; ils distinguaient les paralysies précoces précédant la mort et les paralysies tardives observées dans les cas de survie plus ou moins prolongée.

Dans leur second mémoire, paru l'année suivante, ils disaient :

« Même à des doses très faibles, il (le poison diphtérique) produit souvent des effets à longue échéance. C'est à cause de ce pouvoir toxique énergique *qu'il faut intervenir dès le début de la formation des fausses membranes chez les diphtériques* ».

En 1894, Roux et Martin montrent tout ce que l'on peut attendre du sérum antidiphtérique dans la préservation de l'animal infecté ou intoxiqué expérimentalement. Etudiant son pouvoir curatif, ils font des réserves. « L'animal, disent-ils, n'est plus préservé que si le délai entre l'injection de toxine et l'injection secondaire de sérum n'est pas trop grand ». Toute l'action du sérum antidiphtérique est exprimée dans ces formules dont la vérité, mise en évidence dès le début de la sérothérapie, reste indéniable. Dans la pratique courante, les malades sont rarement traités « dès le début de la formation des fausses membranes » ; c'est pourquoi l'on observe encore tant de paralysies, malgré les doses considérables de sérum injecté.

## 2° INFLUENCE DE LA DOSE TOTALE DE SÉRUM INJECTÉ.

Celle-ci nous paraît accessoire, en comparaison de l'importance capitale de la date du début du traitement.

### a) Sur l'évolution de l'angine : mort ou guérison.

L'étude de notre statistique nous a permis de constater que des doses très élevées de sérum, dépassant 100.000 u. a. et s'élevant jusqu'à 170.000 unités, n'ont pas empêché l'affection d'évoluer vers la mort dans un grand nombre de cas.

En restant dans des limites plus raisonnables, le nombre de décès n'a pas été plus élevé chez les enfants traités par des doses

variant de 30.000 à 60.000 u. a. que chez ceux traités par des doses dépassant ce chiffre pour atteindre 100.000 u. a.

La dose de 60.000 u. a. nous paraît donc suffisante, dans le sens que nous avons précisé plus haut.

**b) Sur l'apparition des paralysies  
(dans les cas d'angine maligne typique).**

α) *Paralysies précoces* : Si nous comparons les doses de sérum injecté dans les cas où sont apparues des paralysies précoces, nous voyons que, dans les formes mortelles, il a été injecté sept fois sur neuf des doses variant de 70 à 100.000 u. a., alors que dans les 4 cas qui ont évolué vers la guérison, les doses ont été voisines de 60.000 unités.

β) *Paralysies tardives* : Nous avons observé le même nombre de paralysies tardives chez des enfants traités avec des doses voisines de 40.000 u. a., — égales à 60.000 u. a., — ou nettement supérieures à cette dernière dose (100 et 164.000 u. a.).

γ) *Absence de paralysies* : Dans les cas où l'évolution vers la guérison s'est faite sans paralysie (indépendamment des formes à prédominance unilatérale), les malades ont reçu des doses totales de sérum inférieures à 60.000 u. a. dans 4 cas, supérieures à 60.000 u. a. dans 3 cas.

Nous pouvons donc en conclure que, dans des cas cliniquement comparables, l'action préventive sur les paralysies a été la même que les doses de sérum aient été inférieures ou supérieures à 60.000 unités antitoxiques.

Aussi pensons-nous que la dose de 60.000 u. a. est suffisante et qu'il est inutile de la dépasser dans le traitement des angines malignes.

Cette dose limite, au-dessus de laquelle nous pensons que le sérum injecté est inutile, n'est pas admise par tous. Considérée comme insuffisante par certains, elle semble au contraire excessive à d'autres. D'où proviennent ces divergences ? Remarquons tout d'abord que — jusqu'à ces dernières années tout au moins — la posologie du sérum antidiphthérique a été absolument empirique. C'est par tâtonnements successifs que

l'on a été amené à établir les doses nécessaires pour guérir telle ou telle forme d'angine. Aucun fait expérimental précis n'avait servi jusqu'ici de base à l'établissement de cette posologie.

D'autre part — et ceci est une notion bien connue, — la gravité de la diphtérie est très variable suivant les années, suivant les pays, suivant les saisons ; il est notoire que certaines épidémies ont été particulièrement graves et grevées d'une lourde mortalité.

Il est certain aussi que, contre certaines formes hypermalignes, le sérum se montre totalement impuissant. Tous les auteurs sont d'accord sur ce point. Et cependant, c'est pour lutter contre ces formes très graves que l'on a été amené — toujours empiriquement — à augmenter dans des proportions énormes les doses de sérum injecté. Il suffit alors que, de temps à autre, le génie épidémique devienne moins virulent, pour que les énormes doses que l'on continue à injecter deviennent d'un jour à l'autre efficaces là où elles échouaient auparavant. Ces succès inespérés sont très naturellement attribués à l'importance des doses employées.

Enfin, en dehors de toute question de terminologie qui, à la rigueur, pourrait être codifiée, il reste que le facteur personnel d'appréciation du degré de malignité d'une diphtérie est toujours variable. Tel médecin appellera hypermaligne une angine qu'un autre qualifierait simplement de maligne, sans aucune mauvaise foi d'ailleurs ; nous le savons d'autant mieux que nous avons été parfois embarrassée pour faire entrer certains cas limites dans tel ou tel groupe.

Telles sont, pensons-nous, les raisons qui permettent d'expliquer les divergences d'opinion des divers auteurs sur la dose de sérum qu'il convient d'injecter dans les diphtéries malignes.

Dans ces conditions, des statistiques dressées par des auteurs différents, à des moments différents, dans des pays différents, deviennent nécessairement très difficilement comparables ainsi que nous allons le voir.

En France, Lereboullet, en 1922, dit n'avoir constaté que 7 décès par angine maligne dans le premier trimestre de l'année précédente et avoir guéri 8 formes hypermalignes. En 1926, la pratique des injections massives de 200 cmc. de sérum par jour pendant quatre à six jours consécutifs, lui a permis de réduire la mortalité des angines malignes à 19 %. Par contre, en 1930,

Armand-Delille et Mme Roudinesco-Weiss ont constaté 11 décès sur 12 cas d'angine maligne, malgré l'emploi de doses énormes de sérum, variant de 800 cmc. à 1.200 cmc. L'année suivante, Marquézy, traitant 18 formes hypermalignes répondant très exactement au type que nous avons décrit sous ce nom, n'a observé aucune survie bien que les doses de sérum aient varié de 100.000 à 520.000 u. a.

A l'étranger, Friedemann, Szirmai, emploient des doses analogues ; ce dernier remarque pourtant que, malgré des résultats favorables, il est souvent trop tard pour agir, même au deuxième jour, dans la diphtérie maligne. A Copenhague, Bie injecte 100 cmc. par jour jusqu'à 800.000 u. a. et se félicite des résultats obtenus puisque la mortalité, qui atteignait 52 % au début du siècle et jusqu'en 1908 s'est abaissée jusqu'à 22 %. Remarquons, avec Königsberger qui a fait une étude critique des résultats obtenus par Bie, que cet auteur a traité surtout des adultes et des adolescents. La résistance de ces malades, leur état d'immunité antérieure sont à eux seuls des facteurs suffisants pour expliquer les heureux résultats qu'il a constatés, indépendamment de toute question de dose de sérum employé.

Il est d'autre part curieux de constater que, dans certains pays (Allemagne, Belgique en particulier), il soit d'usage courant d'employer des doses beaucoup plus faibles de sérum, nettement plus faibles même que celles que nous préconisons, avec des résultats sensiblement comparables.

Reiche et Reye, à Hambourg, ne dépassent pas 80.000 u. a. et notent que les résultats ne sont pas inférieurs à ceux obtenus avec des doses de trois à dix fois plus élevées. Lichtenstein, à Stockholm, traite les diphtéries graves par des doses variant de 50.000 à 100.000 u. a. et ne constate pas de diminution de la mortalité par l'usage de doses beaucoup plus fortes. Lorenz, a injecté d'emblée 10.000 u. a. environ, dose qu'il estime relativement élevée, pour atteindre un maximum de 36.000 u. a. qui n'a pas été dépassé ; la mortalité a été de 35 %, ce qu'il considère comme un chiffre favorable, très voisin d'ailleurs de celui que nous avons obtenu avec des doses de sérum supérieures. De plus, dans 26 cas ayant évolué vers la guérison, les doses voisines de 1.000 u. a. par kgr, lui ont donné les mêmes résultats que des doses beaucoup plus élevées ; ces der-

nières en particulier n'ont empêché ni les paralysies ni les complications cardiaques.

En France, un certain nombre d'auteurs n'emploient actuellement que des doses modérées de sérum. Lesné ne croit pas qu'il soit utile de dépasser 1.500 u. a. par kgr. dans les formes malignes; Marfan soutient que la dose totale de 300 cmc., soit 90.000 u. a., est largement suffisante; Debré préconise l'injection de 50.000 u. a. environ; Marquézy estime que les doses très élevées sont absolument inutiles et pense qu'il n'est pas nécessaire d'injecter plus de 20 à 30.000 u. a. dans les diphtéries « graves », 40 à 80.000 dans les diphtéries « malignes ».

Tout récemment, Willemin-Clog et Muller, de Strasbourg, dégagent de leurs observations qu'une dose voisine de 1.200 à 1.500 u. a. par kgr. doit être tenue pour suffisante dans les formes graves, mais que par contre, les très fortes doses sont inutiles. Elles sembleraient même, disent-ils, favoriser l'apparition de complications. Les auteurs apportent en effet 76 cas graves et moyens (à l'exclusion des cas ayant évolué vers la mort et de ceux traités très tardivement ou qui n'ont pas été suivis assez longtemps). Parmi ces 76 cas, 38 ont été traités par de fortes doses, 17 se sont compliqués, soit 44,7 %; 38 n'ont reçu que des doses moyennes ou faibles, 5 ont été suivis de complications, soit 18,8 %.

Sans aller jusqu'à dire que les doses massives favorisent l'apparition de complications, nous pensons, avec d'autres, qu'elles sont plus nuisibles qu'utiles, surtout dans les formes malignes où le fonctionnement du foie et des reins est certainement très souvent déficient.

Cette réaction contre les doses très élevées de sérum semble bien s'affirmer actuellement; elle trouve un appui dans les résultats fournis par les dosages de l'antitoxine contenue dans le sérum des diphtériques traités. Les travaux de Henderson-Smith et Madsen, de Weichsel, à l'étranger, — de Ramon, Debré et Jean Bernard en France, ainsi que nos recherches personnelles, tendent à prouver qu'il est inutile d'injecter des doses massives et répétées d'antitoxine. Les résultats de nos dosages sont consignés dans la seconde partie de ce travail; nous verrons plus loin comment nous pensons pouvoir les interpréter. Il nous est difficile d'en tirer des conclusions absolues; cepen-

dant notre conviction intime, basée à la fois sur nos observations cliniques et nos recherches de laboratoire, est que les doses voisines de 60.000 u. a. que nous préconisons, bien que moins fortes que celles communément employées, sont en réalité encore trop élevées. Ce que nous appelons « dose suffisante » l'est en réalité très largement et laisse une marge de sécurité considérable. Cependant nous pensons qu'il vaut mieux rester au-delà qu'en deçà de la « dose nécessaire » qui reste inconnue pour le moment. D'une part, parce que la gravité d'une angine diphtérique est parfois difficile à juger au premier examen, — d'autre part, parce qu'il existe des formes dans lesquelles la virulence du germe, bien que modérée (signes locaux peu accentués), s'accompagne néanmoins d'une haute toxicité. C'est pourquoi nous pensons encore que la première dose doit *dans tous les cas* être massive.

### 3° INFLUENCE D'UNE PREMIÈRE DOSE MASSIVE.

L'influence heureuse d'une première injection massive apparaît nettement dans nos observations.

a) En ce qui concerne l'évolution générale de l'affection, nous pouvons noter seulement que, dans les 8 cas mortels traités du troisième au sixième jour, trois fois la première dose a été au moins égale à 30.000 u. a., cinq fois elle a été inférieure à cette dose.

Chez les 25 enfants ayant guéri, 13 fois, soit dans la moitié des cas environ, la première dose a atteint ou dépassé 30.000 u. a. Ces chiffres sont trop peu démonstratifs pour que nous puissions en faire état.

b) Par contre, l'importance d'une première dose massive ressort mieux de la comparaison des observations des malades qui ont présenté des paralysies précoces. Nous avons suivi 12 malades chez lesquels une paralysie du voile est apparue précocement, avant le dixième jour. Parmi ces 12 malades, 8 ont succombé ; ils avaient reçu une première dose égale ou supérieure à 30.000 u. a. dans 3 cas seulement. Dans 5 cas, la première dose était restée inférieure à 30.000 u. a.

Quatre enfants ont survécu ; chez 3 d'entre eux, la première injection avait été de 30.000 u. a. Une fois seulement, il ne fut

injecté que 12.000 u. a. (obs. 22) ; nous avons déjà dit que cet enfant fut, de tous ceux qui furent hospitalisés dans le Service, celui dont la paralysie fut de beaucoup la plus grave.

c) Si nous comparons maintenant les cas, cliniquement superposables, qui ont évolué vers la guérison avec ou sans paralysie tardive, nous voyons que dans les 14 cas où celles-ci apparurent, quatre fois seulement la première dose de sérum injecté atteignit 30.000 u. a. ; dix fois, elle fut comprise entre 12 et 20.000 u. a.

Dans les 7 cas où les malades guérissent sans paralysie (mises à part les formes à prédominance unilatérale), la première dose de sérum fut six fois sur sept de 30.000 u. a. ; dans un cas, elle n'atteignit que 18.000 u. a. et l'évolution se fit vers la guérison sans complication ; (l'enfant avait été correctement vacciné).

d) Enfin, en ce qui concerne l'évolution des paralysies tardives, nous remarquons que, dans les 6 cas où la paralysie est restée localisée au voile, trois fois la première injection fut de 20.000 u. a. et trois fois de 40.000 u. a. ; par contre, dans les cas où la paralysie s'étendit par la suite, sept fois sur huit, la première dose injectée fut de 12 à 24.000 u. a., une fois seulement elle atteignit 30.000 u. a.

Il apparaît donc de façon évidente qu'une première dose massive a sur l'évolution ultérieure d'une angine une influence heureuse indiscutable. Aussi préconisons-nous l'injection immédiate de 30 à 40.000 u. a. dès que le diagnostic d'angine maligne est posé.

#### 4<sup>e</sup> INFLUENCE DE L'INJECTION DU SÉRUM PAR VOIE VEINEUSE.

Nous allons même plus loin et nous disons que — chaque fois qu'il est possible — il convient dans les formes franchement malignes d'injecter une partie de cette première dose par voie intra-veineuse.

Nous avons pratiqué dix-sept fois des injections intra-veineuses, dans 4 cas d'angine hypermaligne, et dans 13 cas d'angine maligne. La dose injectée fut de 10.000 u. a., soit 10cmc. de sérum riche en antitoxine. L'injection fut tantôt unique, tantôt répétée plusieurs jours de suite.

a) *Formes hypermalignes.* — L'injection de sérum par voie intra-veineuse fut pratiquée :

Une fois le premier jour de la sérothérapie (2<sup>e</sup> jour du traitement) et répétée quatre jours de suite (obs. 1),

Une fois le deuxième jour de la sérothérapie (5<sup>e</sup> jour du traitement) (obs 4).

Ces 2 cas ont évolué vers la mort.

Deux fois les troisième et quatrième jours de la sérothérapie, c'est-à-dire : le quatrième jour du traitement dans un cas (obs. 10) et le sixième jour dans l'autre (obs. 11).

Ces 2 enfants ont guéri.

L'efficacité de la sérothérapie intra-veineuse n'apparaît nullement dans ces cas; ceci tient sans doute à ce que le sérum fut toujours injecté tardivement (du 2<sup>e</sup> au 6<sup>e</sup> jour).

Les 2 cas de guérison ne sont évidemment pas en rapport ici avec l'injection de sérum par voie veineuse.

b) *Formes malignes.* — L'injection de sérum par voie veineuse fut pratiquée :

Huit fois le premier jour de la sérothérapie (obs. 13, 4, 16, 25, 26, 27, 39, 40),

Cinq fois le deuxième jour de la sérothérapie (obs. 2, 10, 19, 23, 24).

Sur ces 13 cas, nous avons enregistré 3 décès (obs. 13, 2, 10):

Deux fois l'injection intra-veineuse fut pratiquée le deuxième jour de la sérothérapie dans des cas traités le troisième et le quatrième jours.

Une fois seulement elle fut pratiquée d'emblée, mais très tardivement (6<sup>e</sup> jour).

Dans les 10 cas qui évoluèrent vers la guérison, l'injection intra-veineuse de sérum fut pratiquée sept fois d'emblée chez des enfants traités :

2 fois le 2<sup>e</sup> jour (obs. 4 et 16) ;

3 fois le 4<sup>e</sup> jour (obs. 25, 26, 27) ;

2 fois les 5<sup>e</sup> et 6<sup>e</sup> jours (obs. 39, 40).

Il faut reconnaître qu'il est impossible, si l'on s'en tient à ces constatations, de prouver l'efficacité de la sérothérapie intra-veineuse dans le traitement des angines malignes. Ce n'est pas une raison cependant pour lui dénier toute utilité. Ce que nous savons de son mode d'action nous conduit à penser que son efficacité est directement en rapport avec la précocité de son institution. Or, deux fois, celle-ci a été précoce et a été réalisée au deuxième jour de la maladie (obs. 4 et 16). Dans l'observation 4, il s'agissait d'une angine pseudo-phlegmoneuse dont on sait la gravité ; dans l'observation 16, d'une forme maligne d'emblée. Ces deux cas ont guéri malgré des symptômes indiscutables de haute malignité et contre toute attente. Il nous paraît bien que la guérison doit être attribuée dans ces deux cas à la précocité de l'institution du traitement ; nous pensons que l'injection intra-veineuse d'antitoxine, en permettant à celle-ci d'agir immédiatement, a contribué à cette heureuse évolution. Ces deux cas cependant se sont compliqués de paralysie du voile précoce qui s'est plus ou moins généralisée, sans toutefois donner de grandes inquiétudes. Il en a d'ailleurs été de même dans les observations 25, 26, 27, formes également très graves, dont deux chez de jeunes enfants et traitées plus tardivement. Faut-il en conclure que le sérum intra-veineux a été incapable d'empêcher l'apparition de paralysies ? A-t-il au contraire amené la guérison — au prix de paralysies — de formes très graves qui, sans cela, eussent été mortelles ? C'est là une question impossible à résoudre ; nous pensons d'ailleurs qu'elle est ainsi mal posée.

Nous croyons bien, comme nous l'avons dit, que la sérothérapie intra-veineuse a contribué à la guérison de ces formes très graves, mais nous pensons aussi qu'elle n'a pu empêcher l'apparition des paralysies. Notre conviction en effet est que, dans ces formes très malignes, le sérum, pour être pleinement efficace et empêcher les paralysies, devrait être injecté de façon extrêmement précoce, bien avant la quarante-huitième heure sans doute. Le deuxième jour, il est déjà trop tard et c'est pourquoi ces enfants traités dans des conditions en apparence très favorables (obs. 4 et 16) ont cependant présenté des paralysies. A plus forte raison, la sérothérapie intra-veineuse, appliquée le troisième ou le quatrième jour, ne saurait plus avoir aucune action empêchante sur les paralysies si celles-ci doivent se produire. C'est ce

qui explique leur grande proportion dans les observations où la sérothérapie intra-veineuse a cependant été appliquée.

En résumé, il nous semble bien que l'injection de sérum par voie veineuse constitue une thérapeutique active dans les formes malignes de la diphtérie, bien que son action favorable soit difficile à démontrer. Son efficacité se fera sentir d'autant plus que l'injection sera plus précoce. Peut-être permettrait-elle dans certains cas d'éviter l'apparition de paralysies ; mais il doit être bien entendu que la voie intra-veineuse doit être utilisée d'emblée. Elle devient en effet illogique et inutile quand le malade a déjà été soumis à la sérothérapie par les voies habituelles et à dose convenable. De plus, une seule injection intra-veineuse est suffisante ; il est inutile de la répéter les jours suivants car l'antitoxine introduite en même temps par les voies habituelles se retrouve alors dans le sang en quantité suffisante pour qu'il ne soit pas nécessaire d'en injecter à nouveau dans les veines. Le rôle de l'injection intra-veineuse se borne donc à gagner quelques heures ce qui, dans le traitement des diphtéries graves, est capital.

Nous préconisons donc son emploi, associé aux voies intramusculaire et sous-cutanée, dans tous les cas où elle nous paraît utile, c'est-à-dire dans toutes les formes franchement malignes et particulièrement dans celles où la précocité du traitement permet d'attendre de cette méthode le maximum de résultats.

Est-ce à dire pour cela que nous la refuserons aux malades vus au 3<sup>e</sup> ou 4<sup>e</sup> jour de la maladie, c'est-à-dire tardivement ?

Dans l'état actuel de nos connaissances, il nous paraît impossible de la rejeter, d'autant qu'il est souvent difficile de préciser avec exactitude le début de la maladie. Par ailleurs, cette voie nous a paru ne présenter aucun danger et l'on peut dire qu'il y a tout à gagner et rien à perdre à l'utiliser. Mais dans les cas où le malade n'est vu que tardivement, il faut avoir la prudence de ne pas trop attendre de la sérothérapie intra-veineuse et ne pas s'étonner si elle aboutit à un échec.

##### 5<sup>o</sup> INJECTION UNIQUE OU INJECTIONS RÉPÉTÉES DE SÉRUM.

Peut-on pratiquer une seule injection de sérum dans les angines malignes ?

Nous avons vu plus haut, avec observations à l'appui, que cette façon de procéder ne présentait aucun inconvénient en ce qui concerne les formes communes. Nous avons dit en outre qu'aucun argument sérieux d'ordre théorique ne s'opposait à cette manière de voir.

Nous avons employé la dose unique une seule fois et avec succès. Il s'agissait d'un enfant atteint d'angine maligne auquel nous avons injecté une seule dose de 30.000 u. a. (obs. 17). Le traitement avait été institué le deuxième jour, c'est-à-dire dans de bonnes conditions. La gorge s'est détergée dans les délais habituels aux angines malignes, soit en 5 jours. L'enfant a parfaitement guéri sans avoir présenté de paralysie. Tel est le fait.

Nous avons constaté en outre que la répétition des injections de sérum plusieurs jours consécutifs dans des cas cliniquement comparables ne hâtait pas la chute des fausses membranes ; la gorge se déterge sensiblement dans le même temps, que la dose totale de sérum soit injectée en 2, 3 ou 5 jours.

Rappelons d'autre part qu'après l'injection unique d'antitoxine, le taux de celle-ci dans le sang s'élève les jours suivants dans des proportions considérables et que l'injection ultérieure de sérum ne l'accroît pas notablement. Les dosages que nous avons pratiqués nous ont montré en outre qu'après 4 ou 5 injections successives, le taux de l'antitoxine ne s'élevait plus dans le sang. Il semble donc bien inutile de répéter ces dernières.

Malgré ces constatations, nous n'avons employé qu'une fois l'injection unique de sérum dans le traitement d'une angine indiscutablement maligne. Si nous n'avons pas renouvelé cette tentative, c'est beaucoup plus par routine que par manque de conviction et aussi par crainte de devoir, à tort ou à raison, attribuer un échec éventuel à ce mode de traitement. Nous pensons que la hardiesse en matière d'essais thérapeutiques chez l'homme, ne doit pas dépasser certaines limites et doit toujours rester compatible avec la pleine sécurité du malade.

Par ailleurs, il est moralement bien difficile en présence d'une angine maligne, au cours de laquelle la gorge reste tapissée de fausses membranes pendant cinq à six jours, de ne pas répéter les injections de sérum, sinon jusqu'à la disparition complète des exsudats, du moins pendant les deux ou trois premiers jours. Nous sommes convaincue, sans pouvoir le démontrer,

qu'une seule injection massive de 40.000 u. a. par exemple serait suffisante, mais il est difficile en pratique (et plus encore en ville qu'à l'hôpital) d'attendre les bons effets de cette unique injection en restant dans l'inaction les jours suivants. Cet argument d'ordre psychologique est le meilleur et le seul, pensons-nous, que l'on puisse opposer sérieusement à l'injection unique de sérum dans le traitement des angines malignes.

En résumé, nous pensons :

- 1° qu'il est sans intérêt de prolonger la sérothérapie jusqu'à la disparition des fausses membranes ;
- 2° qu'il n'y aurait aucun inconvénient à pratiquer une seule injection de sérum, à condition que celle-ci soit massive ;
- 3° que les injections suivantes sont probablement sans aucune utilité ;
- 4° que — pour des raisons d'ordre psychologique — il n'est guère possible cependant de s'en tenir à cette seule injection. On peut donc faire suivre la première dose massive d'une ou deux autres injections, tout en sachant bien qu'il est inutile de poursuivre la sérothérapie plus avant.

#### *Variété de sérum employé.*

Nous avons traité nos angines malignes les unes avec du sérum ordinaire titrant 300 u. a. au centimètre cube, les autres avec du sérum riche en antitoxine titrant 1.000 u. a. au centimètre cube.

Nous n'avons pas constaté qu'à dose égale exprimée en unités antitoxiques, l'un de ces deux sérums présentât sur l'autre une supériorité quelconque du point de vue curatif.

Nous pensons que le second peut être utilisé avec avantage dans le traitement des angines malignes où il est nécessaire d'injecter des doses relativement élevées de sérum et chaque fois que l'on voudra pratiquer une injection par voie intra-veineuse.

#### *Taux de l'urée sanguine.*

Le taux de l'urée sanguine a été dosé avant toute sérothérapie dans 41 cas d'angine maligne.

Dans 10 cas ayant évolué vers la mort, il n'est resté que trois fois seulement inférieur à 0,40; dans les 7 autres cas (2/3 des cas environ) il a dépassé ce chiffre : cinq fois le taux de l'urée a été supérieur à 0,60 et dans 2 cas il a dépassé 1 gramme.

Chez les 31 malades qui ont guéri, vingt-trois fois, c'est-à-dire dans les 2/3 des cas environ, les dosages ont fourni des chiffres inférieurs à 0,40; huit fois, le taux de l'urée a été supérieur, sans jamais dépasser toutefois 0,60. Si nous envisageons aussi les chiffres fournis par les dosages de l'urée sanguine dans les angines hypermalignes, le contraste devient plus frappant encore. Nous constatons alors que dans nos cas mortels de diphtérie, le taux de l'urée a dépassé 0,60 dans 68,4 % des cas et a été supérieur à 1 gramme dans 1/5 des cas. Dans les formes qui ont évolué vers la guérison, jamais le taux de l'urée n'a dépassé 0,60.

Nous n'entrerons pas dans les discussions encore ouvertes concernant l'origine et la signification de l'hyperazotémie chez les diphtériques. Elles sont exposées ailleurs, en particulier dans la thèse de notre collègue Mlle Landowski. Nous nous contenterons d'enregistrer ce que nous avons observé et nous dirons seulement que nous nous rallions volontiers aux idées de Chalié et de ses élèves qui insistent sur la valeur pronostique du taux de l'urée sanguine et affirment que le facteur rénal joue, dans l'intoxication diphtérique mortelle, un rôle de premier plan.

---

#### D. — Croups.

Trente-deux enfants ont été hospitalisés au Pavillon de la Diphtérie pour laryngite diphtérique vérifiée par l'examen bactériologique (culture à partir de la gorge et du nez et culture à partir des tubes).

Sur ces 32 cas, nous n'en retenons que 28, les 4 autres concernant des enfants arrivés à l'hôpital à la période agonique et décédés quelques heures après l'admission.

La mortalité s'est montrée très élevée : 7 décès sur 28 cas.

La notion classique de l'extrême gravité du croup dans la première enfance a été une fois de plus vérifiée. L'âge des enfants décédés a varié dans 6 cas, de quinze mois à deux ans ; une fois seulement, il s'agissait d'un enfant de 4 ans.

La mort est survenue dans les 7 cas par broncho-pneumonie.

Dans 4 cas, les enfants sont entrés au Pavillon avec une broncho-pneumonie ; deux d'entre eux étaient atteints de croup survenu au septième jour d'une rougeole.

Dans 3 cas, la complication pulmonaire est apparue les jours suivants ; deux malades sont décédés de broncho-pneumonie les septième et onzième jours ; le troisième enfant est mort le trente-troisième jour d'une broncho-pneumonie compliquée de pleurésie purulente à pneumocoques survenue au cours de la convalescence.

Cette dernière broncho-pneumonie, de nature infectieuse banale, a peut-être été favorisée par le tubage. Les 7 enfants ayant succombé avaient, en effet, tous été tubés au moins pendant 48 heures.

\*  
\* \* \*

*Les doses de sérum injecté* ont varié de 20.000 à 100.000 u. a.

Nous diviserons ici encore les 28 cas observés en 2 groupes.

Le premier groupe comprend les enfants ayant reçu plus de 30.000 u. a.

Le deuxième groupe comprend ceux ayant reçu au maximum 30.000 u. a.

Dans ces deux groupes, le traitement a été institué du deuxième au quatrième jour.

#### PREMIER GROUPE.

Il réunit 18 malades ayant reçu 30.000 à 100.000 u. a.

a) Sur ces 18 cas nous avons observé 5 décès (27,7 %).

Ces 5 enfants avaient reçu :

1 fois 40.000 u. a.

1 fois 48.000 u. a.

2 fois 60.000 u. a.

1 fois 100.000 u. a.

b) 12 enfants ont été tubés (66 %).

Onze fois, le tubage a été pratiqué d'urgence dès l'entrée du malade à l'hôpital.

Une fois seulement, l'enfant n'a été tubé que 48 heures après l'admission.

Ce malade, âgé de 18 mois, avait reçu une dose totale de 100.000 u. a. dont 40.000 pendant les deux premiers jours. Il est décédé de broncho-pneumonie le septième jour.

#### DEUXIÈME GROUPE.

Il comprend 10 malades ayant reçu de 20.000 à 30.000 u. a.

a) Sur ces 10 cas, nous avons observé deux décès (20 %) ; les enfants avaient reçu l'un 25.000 u. a., l'autre 30.000 u. a.

b) 6 enfants ont été tubés (60 %).

Cinq fois, le tubage a été pratiqué d'urgence dès l'admission

Une fois, il a été pratiqué le troisième jour seulement.

Cet enfant, âgé de 21 mois, avait reçu 30.000 u. a. en deux jours dont 18.000 u. a. le premier jour. Il a guéri malgré l'apparition au cours de la convalescence de multiples complications (broncho-pneumonie, varicelle, otite).

Chez aucun des 28 malades atteints de croup qu'il nous a été donné de suivre, nous n'avons vu survenir de paralysie des muscles du larynx.

Quatre enfants atteints de croup présentaient en outre des fausses membranes dans la gorge : 3 d'entre eux avaient une angine commune, le quatrième avait une angine maligne ; ce dernier a reçu 50.000 u. a., il a été tubé et a guéri sans complication.

En comparant ces deux groupes de malades, nous voyons que des doses de sérum supérieures à 30.000 unités antitoxiques n'ont pas permis à l'affection d'évoluer de façon plus favorable.

La mortalité a été en effet sensiblement la même dans les deux groupes. Remarquons que la dose très élevée de 100.000 u. a., la plus élevée que nous ayons injectée, n'a pas empêché l'enfant de succomber le septième jour à une broncho-pneumonie vraisemblablement de nature diphtérique.

Le nombre d'enfants qu'il a été nécessaire de tuber a été comparable dans chacun de ces deux groupes, mais le tubage a été pratiqué d'emblée dans presque tous les cas (16 fois sur 18). Nous ne pouvons donc pas savoir si telle ou telle dose de sérum a été suffisante pour permettre à la maladie d'évoluer vers la guérison sans le secours du tubage. Plus intéressants à comparer sont les 10 cas où il n'a pas été nécessaire de tuber les malades.

Dans 6 cas sur 18 (33 %), les enfants avaient reçu plus de 30.000 u. a.

Dans 4 cas sur 10 (40 %), ils avaient reçu moins de 30.000 u. a.

Ici encore, les résultats sont superposables.

\* \* \*

De cette étude comparative, nous nous croyons autorisée à tirer les conclusions suivantes :

1° Chez un malade atteint de croup, il est inutile de dépasser

la dose de 30.000 unités antitoxiques. Cette dose, très largement suffisante, est celle que nous préconisons.

2° Si le malade présente, associée au croup, une angine à fausses membranes de nature diphtérique, la dose de sérum injecté doit être celle qui convient à la forme clinique que revêt l'angine ; elle pourra atteindre 60.000 u. a. en cas d'angine maligne.

3° Il n'y a aucun inconvénient à pratiquer l'injection unique de sérum dans les croups non compliqués. Nous avons traité 5 malades par des doses uniques variant de 20.000 à 30.000 unités antitoxiques et ceci sans inconvénient. Il nous semble par contre qu'il est prudent de répéter les injections lorsque le croup se complique de broncho-pneumonie précoce ; celle-ci est en effet, probablement toujours de nature diphtérique et certainement alors, très hautement toxique. Nous ne savons pas si la quantité d'antitoxine introduite dans l'organisme par une seule injection de sérum suffit à neutraliser la toxine élaborée secondairement par le germe diphtérique au niveau des bronches.

4° Le sérum riche en antitoxine rend ici de réels services, étant donné le jeune âge des enfants à traiter et la dose de sérum relativement élevée qu'il est nécessaire de leur injecter.

---

### E. — Coryzas diphtériques.

Quarante enfants atteints de coryza diphtérique vérifié par l'examen bactériologique (ensemencements à partir du nez ou du cavum), ont été soumis à notre observation.

Dans tous les cas, il s'est agi d'enfants très jeunes, âgés de moins de 1 an dans 25 % des cas et de 1 à 2 ans dans 67,5 % des cas.

La mortalité a été très élevée. Nous avons constaté en effet 10 décès, soit 25 %. En réalité, 4 décès seulement sont imputables à la diphtérie. Dans les 6 autres cas en effet, la mort est survenue à la suite d'une affection banale si fréquente chez les nourrissons longtemps hospitalisés (deux rougeoles compliquées de broncho-pneumonie, deux otites compliquées l'une de méningite suppurée à streptocoques, l'autre de mastoïdite, deux broncho-pneumonies terminales chez des athrepsiques).

Il reste donc 4 enfants atteints de coryza diphtérique qui succombèrent rapidement à une broncho-pneumonie qu'ils présentaient à leur entrée dans le Service. Bien qu'un de ces malades ait présenté en outre une otite, nous admettons qu'il s'agissait là d'une coïncidence et que dans ces 4 cas, la broncho-pneumonie était de nature diphtérique. La mortalité ainsi réduite à ces 4 décès est encore assez élevée (12,5 %).

\* \* \*

*Les doses de sérum injecté* ont varié de 10.000 à 50.000 unités antitoxiques.

Dans 6 cas, la dose a été supérieure à 20.000 u. a. (30.000 à 50.000 u. a.).

Dans 32 cas, elle a été inférieure ou égale à 20.000 u. a.

Dix-huit fois, la dose totale de sérum a varié de 3.000 à 12.000 u. a.

Le traitement a toujours été assez tardif ; les enfants présentaient un coryza uni ou bilatéral depuis plusieurs jours (3 à 8 jours environ).

La durée du coryza a été dans la règle de cinq à huit jours, quelles qu'aient été la dose totale injectée, la variété de sérum employé, la modalité de la sérothérapie (injection unique ou injections répétées).

Les quatre nourrissons décédés de broncho-pneumonie précoce avaient reçu une dose de sérum voisine de 20.000 u. a. (variant de 18.000 à 24.000 u. a.).

Deux enfants ont présenté une complication de nature diphtérique :

Le premier (S..., 21 mois), tuberculeux traité par la collapsothérapie, présente depuis quelques jours un coryza suspect. Un ensemencement du nez révèle la présence de bacilles diphtériques. Pas de fausses membranes dans la gorge. On injecte 10.000 u. a., le coryza se tarit rapidement ; quinze jours après apparaît une paralysie du voile qui dure huit jours et ne se généralise pas. L'enfant guérit après avoir présenté dans la suite une rougeole et une varicelle.

Le coryza était probablement dans ce cas la seule manifestation apparente d'une diphtérie du cavum passée inaperçue.

Le second (F... 20 mois), est atteint depuis quatre jours de coryza bilatéral ; l'ensemencement précise sa nature diphtérique. On injecte 10.000 u. a. ; le coryza dure huit jours ; quarante jours après l'injection de sérum, l'enfant présente une angine à fausses membranes ; il n'a malheureusement pas été pratiqué à ce moment de dosage de l'antitoxine dans le sérum du malade. On injecte à nouveau 20.000 u. a., la gorge se déterge dans les délais normaux et l'enfant guérit sans complication.

### Que conclure de ces faits ?

Nous avons vu d'une part que les 4 nourrissons décédés avaient reçu une dose voisine de 20.000 u. a. Est-ce à dire que cette dose soit trop faible et qu'on doive rapporter à son insuffisance l'issue fatale dans ces 4 cas ? Nous ne le croyons pas pour cette raison que 18 autres nourrissons du même âge, traités avec des doses plus faibles, variant de 3.000 à 12.000 u. a. ont parfaitement guéri sans complication. Pourtant, nous devons faire remarquer que ces 4 enfants présentaient déjà leur broncho-pneumonie à leur entrée dans le Service. Cette localisation est très probablement de nature diphtérique et remarquable alors

par sa grande toxicité. Bien qu'elle soit, croyons-nous, au-dessus des ressources de la sérothérapie, il n'eût pas été inutile d'injecter dans ces cas des doses de sérum plus considérables et de voir si l'évolution de la maladie était de ce fait heureusement influencée.

Nous avons vu d'autre part que chez deux enfants sont apparues des complications de nature diphtérique : une paralysie du voile tardive et une angine à fausses-membranes survenue 40 jours après le coryza. Ces deux enfants n'avaient reçu l'un et l'autre que 10.000 u. a.

Nous reconnaissons volontiers que cette dose a sans doute été insuffisante pour mettre les malades à l'abri de complications relevant de la diphtérie. Nous avons dit que le premier malade avait de toute vraisemblance présenté une crypto-diphtérie passée inaperçue. On sait combien cette localisation est sournoise. Le coryza paraît banal, les fausses-membranes, quand elles existent n'apparaissent que tardivement au niveau du pharynx. Aussi la diphtérie reste-t-elle souvent ignorée ; la toxine, rapidement résorbée au niveau du cavum, s'est déjà fixée sur les centres nerveux quand on pratique la première injection de sérum, ce qui explique la gravité de cette forme particulière. C'est pour quoi nous pensons que la sérothérapie doit être relativement intensive dans le coryza diphtérique qui peut n'être que la seule manifestation d'une diphtérie du cavum.

En nous basant sur nos observations personnelles, nous concluons de la façon suivante :

1° La dose de 20.000 unités antitoxiques est une dose suffisante chez les malades atteints de coryza diphtérique non compliqué.

2° Il y a peut-être intérêt à dépasser cette dose dans les cas où le coryza se complique de broncho-pneumonie précoce.

3° Il y a avantage à utiliser le sérum riche en antitoxine qui permet d'injecter aux nourrissons une quantité relativement élevée de sérum sous un faible volume.

4° Il n'y a aucun inconvénient à pratiquer une injection unique de sérum.

## F. — Conjonctivites diphtériques.

Nous en avons observé 8 cas. Quatre fois, l'affection revêtait un aspect de conjonctivite banale, mais l'ensemencement mettait en évidence la présence de bacilles diphtériques dans les sécrétions conjonctivales. Dans les 4 autres cas, il existait des fausses membranes sur la conjonctive palpébrale.

Dans tous ces cas, la conjonctivite était une localisation isolée et en apparence primitive de la diphtérie.

*Les doses de sérum injecté* ont varié de 12 à 20.000 unités antitoxiques.

Dans les cas où il existait des fausses membranes, leur disparition se fit en trois jours dans 2 cas, en cinq jours dans 2 autres cas, quelle qu'ait été la dose de sérum injecté. Nous avons pu remarquer que la chute des fausses membranes a été plus rapide dans les cas où la dose totale fut injectée en un ou deux jours que dans ceux où les injections furent répétées pendant quatre jours consécutifs.

Chez aucun de ces huit enfants (mis à part l'un d'eux qui, à l'entrée dans le Service, présentait une kératite), nous n'avons vu survenir de lésion cornéenne.

En conclusion, nous pensons qu'une injection unique de 15.000 unités antitoxiques environ doit être largement suffisante pour guérir rapidement cette localisation rare de la diphtérie.

---

## G. — Paralysies diphtériques.

Nous ne mentionnerons ici que les malades entrés au Pavillon avec une paralysie diphtérique secondaire à une localisation méconnue ou traitée ailleurs. Nous en avons observé 12 cas dont voici les observations très résumées.

### OBSERVATIONS

**Obs. 1.** — L..., 2 ans 1/2, Paralysie généralisée : voile, membres inférieurs, tronc ; troubles respiratoires, tachycardie ; urée 0,30.

Ensemencements (gorge et nez) négatifs.

L'enfant aurait eu 15 jours auparavant un coryza bilatéral qui fut négligé (diphtérie du cavum vraisemblable).

Traitement dans le Service : 60.000 u. a. en 3 jours.

Le 4<sup>e</sup> jour, mort subite.

**Obs. 2.** — F..., 3 ans 1/2. Paralysie généralisée : voile, membres, tronc, nuque, bronches ; troubles cardiaques. En outre, pleurésie purulente de la grande cavité.

Ensemencements négatifs.

Aucun renseignement sur la localisation diphtérique, cause de la paralysie.

Traitement : 24.000 u. a.

Décès le lendemain.

**Obs. 3.** — B..., 5 ans. Paralysie généralisée : voile, membres, tronc, nuque, bronches ; regard terne, pâleur extrême ; bruits du cœur assourdis ; urée 0,45.

Ensemencements négatifs (nez et gorge).

Cinq semaines auparavant, l'enfant a présenté une angine blanche avec paralysie du voile précoce (l'enfant rejetait les liquides par le nez alors que la gorge était encore tapissée de fausses membranes). Il n'a pas été alors injecté de sérum.

Traitement dans le service : 40.000 u. a. en 2 jours.

Décès 40 heures après l'admission.

**Obs. 4.** — G..., 3 ans. Entre pour paralysie du voile ; les réflexes tendineux sont normaux ; urée : 0,25.

Prélèvements (gorge et nez) négatifs.

La paralysie est survenue 3 semaines après une angine pseudo-membraneuse non traitée.

Traitement dans le service. 18.000 u. a. en 8 jours.

Six jours après la première injection, on note l'affaiblissement, puis l'abolition des réflexes tendineux aux membres inférieurs ; la force musculaire est à peine diminuée. L'enfant sort le 44<sup>e</sup> jour, les réflexes sont encore faibles.

**Obs. 5.** — A..., 7 ans 1/2. Entre pour paralysie du voile, réflexes normaux.

Ensemencements (gorge et nez) négatifs.

La paralysie du voile est survenue 4 semaines environ après une angine contractée en colonie de vacances et non traitée.

On n'injecte pas de sérum dans le service. La paralysie du voile dure 1 mois. Le 13<sup>e</sup> jour de l'hospitalisation apparaît une paralysie de l'accommodation qui dure 7 jours. Les réflexes restent normaux. Sort guéri à la fin de la 6<sup>e</sup> semaine.

**Obs. 6.** — D..., 4 ans 1/2. Entre pour paralysie du voile et abolition des réflexes tendineux aux membres inférieurs. La force musculaire est conservée.

Ensemencement positif.

L'enfant a présenté 5 semaines auparavant une angine pseudo-membraneuse non traitée.

Traitement dans le Service : 30 000 u. a. en 5 jours.

On assiste à l'extension de la paralysie : le 10<sup>e</sup> jour, paralysie de l'accommodation avec strabisme O. G. qui disparaît 6 jours après ; puis, paralysie des membres inférieurs avec force musculaire très diminuée rendant la marche impossible durant deux mois. La paralysie du voile a duré 1 mois.

**Obs. 7.** — R..., 2 ans 1/2. Entre pour paralysie du voile, de l'accommodation et abolition des réflexes tendineux aux membres inférieurs.

Ensemencement positif.

5 semaines auparavant, l'enfant a présenté une angine traitée tardivement (le 6<sup>e</sup> jour) par 21.000 u. a. Un mois après le début de l'angine est apparue la paralysie du voile qui s'est étendue ensuite.

On n'injecte pas de sérum dans le Service.

Le 6<sup>e</sup> jour, on constate l'apparition d'un strabisme interne O. G. qui dure 3 semaines ; le 7<sup>e</sup> jour, paralysie faciale droite qui dure 15 jours. La paralysie évolue ensuite vers la régression ; jamais la force musculaire n'a été diminuée de façon appréciable. Le 23<sup>e</sup> jour de l'hospitalisation, l'enfant contracte une rougeole qui se complique d'otite moyenne suppurée bilatérale et de broncho-pneumonie. Décès le 43<sup>e</sup> jour après 3 semaines d'hyperthermie.

**Obs. 8.** — H..., 3 ans. Paralysie généralisée (voile, membres inférieurs, tronc, nuque, bronches).

Ensemencement positif.

A présenté 6 semaines auparavant une angine à fausses membranes traitée par 72.000 u. a.

On injecte dans le service 30.000 u. a. en 2 jours.

Décès le 3<sup>e</sup> jour.

**Obs. 9.** — T..., 7 ans 1/2. Entre pour paralysie de l'accommodation. Réflexes normaux.

Ensemencements négatifs.

A présenté un mois auparavant une angine à fausses membranes traitée le 4<sup>e</sup> jour par 48.000 u. a. Le 15<sup>e</sup> jour, apparition d'une paralysie du voile. Le 28<sup>e</sup> jour, d'une paralysie de l'accommodation.

On n'injecte pas de sérum dans le Service.

La paralysie du voile régresse en 15 jours ; la paralysie oculaire ne dure que quelques jours. Les réflexes restent normaux.

Sort guéri le 31<sup>e</sup> jour.

**Obs. 10.** — G..., 3 ans. Entre pour paralysie du voile, paralysie oculaire, paralysie faciale. Réflexes abolis aux membres inférieurs avec conservation de la force musculaire.

Ensemencements négatifs.

A présenté il y a 7 semaines une angine blanche traitée par 30.000 u. a. de sérum purifié.

La paralysie est apparue 30 jours après le début de l'angine.

On n'injecte pas de sérum dans le Service.

On assiste à l'amélioration très rapide de la paralysie.

Sort guéri le 26<sup>e</sup> jour.

**Obs. 11.** — G..., 6 ans. Entre pour paralysie du voile et abolition des réflexes sans diminution appréciable de la force musculaire.

Ensemencement négatif.

A présenté un mois auparavant une angine traitée par 35.000 u. a.

On n'injecte pas de sérum dans le Service.

Le 11<sup>e</sup> jour, la paralysie du voile a disparu. Les réflexes sont abolis, mais la force musculaire n'est pas diminuée de façon appréciable.

Sort guéri le 61<sup>e</sup> jour : réflexes faibles, mais nettement perceptibles.

**Obs. 12.** — B..., 3 ans 1/2. Entre pour paralysie du voile, paralysie des membres inférieurs (aréflexie tendineuse, faiblesse musculaire, station debout difficile depuis une dizaine de jours).

Ensemencement positif.

A présenté une angine traitée le 8<sup>e</sup> jour par 9.000 u. a.

La paralysie du voile est apparue 3 semaines après l'angine.

Traitement dans le Service: injection unique de 20.000 u. a. — 7 jours après l'injection, extrasystoles ; 15 jours après, l'enfant ne joue plus, strabisme O. D. qui dure 8 jours.

Sort le 50<sup>e</sup> jour ; les réflexes sont abolis.

De ces observations, nous pouvons dégager les faits suivants :

### *1° Traitement antérieur.*

Dans les 6 premiers cas, la localisation diphtérique, cause de la paralysie, n'a pas été traitée.

Dans les 6 derniers cas, un traitement sérothérapique avait été institué lors de l'angine.

Trois fois, nous avons pu préciser que le traitement avait été tardif (4<sup>e</sup>, 6<sup>e</sup> et 8<sup>e</sup> jours).

Dans les 3 autres cas, nous n'avons pu obtenir de renseignement à ce sujet.

### *2° Les décès.*

La mortalité a été élevée.

Nous avons constaté 5 décès ; nous en éliminerons 3 (obs. 2, 3, 7).

Les observations 2 et 3 concernent deux enfants entrés mourants à l'hôpital, et décédés avant la quarante-huitième heure.

L'observation 7 concerne un enfant atteint de paralysie diphtérique qui contracta la rougeole dans le Service huit semaines après l'angine, alors que la paralysie était en voie de régression. L'enfant succomba à une infection post-morbilleuse près de trois mois après le début de la diphtérie. Nous pensons qu'indiscutablement le décès ne doit pas être rapporté à celle-ci.

Il reste donc deux décès sur 9 cas de paralysies.

Ces deux décès (obs. 1 et 8) concernent deux enfants atteints de paralysies généralisées extrêmement graves, secondaires l'une à une diphtérie du cavum ignorée, l'autre à une angine traitée par 72.000 u. a., nous ignorons combien de temps après le début de l'affection. A leur entrée dans le Service, ces deux enfants ont reçu de fortes doses de sérum : l'un 60.000 u. a. en trois jours, l'autre 30.000 u. a. en deux jours ; ils sont morts les troisième et quatrième jours.

### 3° *Les survies.*

Les enfants ayant survécu sont au nombre de 7. Dans 3 cas, la diphtérie, cause de la paralysie, n'avait pas été traitée (obs. 4, 5, 6) ; dans 4 cas, les malades avaient reçu du sérum (obs. 9, 10, 11, 12) mais, nous l'avons dit, très tardivement. Dans aucun de ces 7 cas la paralysie ne présentait un caractère de gravité comparable à celui des cas précédents. Il s'agissait ici de paralysie tardive du voile, apparue deux à cinq semaines après l'angine, accompagnée ou non de paralysie de l'accommodation et d'aréflexie tendineuse. Une seule fois, nous avons noté une diminution marquée de la force musculaire au niveau des membres inférieurs à l'entrée du malade dans le Service (obs. 12) ; ce cas mis à part, les 6 autres concernaient des paralysies sensiblement comparables.

### 4° *Le traitement institué.*

Parmi ces 7 malades atteints de paralysies :

3 ont reçu du sérum dans le Service (obs. 4, 6, 12) ;

4 n'ont pas été traités (obs. 5, 9, 10, 11).

Nous insistons sur ce fait qu'aucune considération ne nous a guidée dans l'établissement de la sérothérapie ou dans notre abstention.

a) Dans les 3 premiers cas, la dose de sérum injecté a varié de 18.000 à 30.000 u. a. ; dans ces 3 cas, nous avons assisté à la progression de la paralysie. Ainsi :

Dans l'observation n° 4, le malade est entré dans le Service avec une paralysie du voile et des réflexes normaux. Les jours suivants, nous avons noté leur affaiblissement, puis leur abolition aux membres inférieurs.

Dans l'observation 6, l'enfant est arrivé au Pavillon avec une paralysie du voile ; les réflexes tendineux étaient abolis mais la force musculaire était conservée, l'enfant marchait parfaitement. Malgré l'injection d'une haute dose de sérum (30.000 u. a.) nous avons assisté à l'extension de la paralysie, à l'apparition d'une paralysie de l'accommodation et d'un strabisme convergent de l'œil gauche, puis à l'affaiblissement progressif de la force musculaire jusqu'à rendre la marche et même la station debout impossibles. La paralysie du voile a duré un mois et la marche n'est redevenue possible qu'à la fin de la huitième semaine.

Dans l'observation 12, l'injection de 20.000 u. a. n'a pas empêché dans les semaines suivantes l'apparition d'un strabisme O. D. et d'une paralysie de l'accommodation qui n'existait pas à l'entrée du malade dans le Service. En outre, la réapparition de la force musculaire, déjà diminuée lors de notre premier examen, a demandé ici encore près de deux mois, comme dans le cas précédent.

b) Dans les quatre cas de paralysies où nous n'avons pas injecté de sérum :

une fois la paralysie s'est étendue ;

trois fois elle a régressé plus ou moins vite sans qu'à aucun moment nous n'ayons pu constater de signes d'extension.

Le premier cas concerne un enfant entré avec une paralysie du voile et des réflexes normaux (obs. 5). Le treizième jour de l'hospitalisation, nous avons noté une paralysie de l'accommodation qui a duré une semaine. L'enfant a quitté le Service à la

fin de la sixième semaine ; les réflexes sont restés normaux pendant toute la période où il a été soumis à notre observation.

Dans les 3 autres cas (obs. 9, 10, 11), les paralysies ont rétro-cédé dans les délais habituels, soit deux à cinq semaines pour les paralysies du voile et deux mois environ pour les paralysies des membres inférieurs.

\* \* \*

Que conclure de ces faits ?

#### A. — INUTILITÉ DE LA SÉROTHÉRAPIE CURATIVE.

Bien que le nombre de nos observations soit réduit, nos constatations sont suffisamment nettes pour nous permettre d'avancer que le sérum injecté à un malade présentant une paralysie diphtérique constituée, n'est d'aucune utilité. En effet :

1° L'injection de sérum n'empêche pas l'extension de la paralysie.

2° Si la paralysie ne s'étend pas, l'injection de sérum ne hâte pas sa régression. Dans tous les cas que nous avons observés nous avons toujours vu celle-ci se produire dans des délais qui sont de deux à cinq semaines pour une paralysie du voile, de six à dix jours pour une paralysie de l'accommodation, de deux mois environ pour une paralysie des membres inférieurs, qu'il y ait eu ou non traitement institué.

Cette opinion, soutenue depuis plusieurs années par un grand nombre d'auteurs, n'est cependant pas admise par tous. C'est à Comby semble-t-il, qu'on doit la notion de l'efficacité certaine du sérum dans le traitement curatif des paralysies diphtériques. « Tout malade atteint de paralysie diphtérique ancienne ou récente, quelle que soit sa forme et sa localisation — écrit-il en 1907 — doit être immédiatement soumis aux injections de sérum anti-diphtérique ». Il cite trois observations publiées l'année précédente, auxquelles il ajoute 4 cas nouveaux qui, à notre avis, n'entraînent pas la conviction. En effet, un de ces 4 cas n'est pas suffisamment précisé pour être utilisable. Deux autres cas concernent deux paralysies du voile tardives, traitées par 70 cmc. et 40 cmc. de sérum à partir du treizième jour et guéries, l'une le dix-neuvième jour, l'autre le quatorzième jour, c'est-à-dire vingt-

quatre heures après l'injection de sérum. Le dernier cas est celui d'une paralysie de l'accommodation qui disparut six jours après le traitement sérothérapique.

Nous ne voyons là rien qui vienne appuyer l'opinion de l'auteur. Les paralysies du voile (dont une légère d'ailleurs) ont guéri dans les délais habituels, en deux et trois semaines. La paralysie de l'accommodation n'a duré que six jours; c'est ce que nous avons habituellement observé, que le malade ait été ou non traité par des injections de sérum. Nous aurions été beaucoup plus impressionnée si, au lieu d'instituer un traitement tardif (le 13<sup>e</sup> jour) alors que de toute vraisemblance la paralysie était très près de se terminer, le sérum avait été injecté dès l'apparition de celle-ci; sa disparition en vingt-quatre heures eût été alors un fait à retenir; mais nous ne sachons pas qu'il ait jamais été publié de guérison si hâtive.

La même année, J.-A. Sicard et Barbé apportent à la Soc. Méd. des Hôpitaux deux observations qui ne sont pas plus démonstratives. Beaucoup plus tard, Bagot relate dans sa thèse (1926), quatre observations d'enfants entrés pour paralysie diphtérique aux Enfants-Malades en 1925. Dans un de ces cas (obs. XVI), la paralysie du voile s'est étendue aux membres inférieurs malgré l'injection de 70.000 u. a. Dans trois autres observations qui manquent de précision, il ressort néanmoins que la guérison de trois paralysies des membres inférieurs traitées par 30.000 u. a. à 60.000 u. a. s'est effectuée en deux mois environ, délai qui — nous le répétons — est celui que demande en règle une paralysie des membres inférieurs pour guérir, avec ou sans sérum. L'auteur n'en conclut pas moins à l'influence heureuse du sérum dans ces cas et préconise l'injection de 60.000 à 80.000 u. a. de sérum purifié.

Le dogme de l'efficacité de la sérothérapie curative dans les paralysies constituées, bien que s'appuyant sur des observations à notre avis discutables, continue à garder des partisans convaincus. Lereboullet, en 1926, écrit que le sérum agit par sa masse « pour dissocier le complexe toxine-système nerveux et libérant celle là, permettre la neutralisation de la toxine par l'antitoxine ». D'où la nécessité d'injecter au malade atteint de paralysie des doses considérables de sérum, atteignant 20.000 u. a. par jour jusqu'à atteindre une dose totale de 120.000 u. a. Ce

traitement aurait manifestement agi dans la plupart des cas, mais l'auteur n'apporte malheureusement aucune précision.

De plus, il pense que les paralysies tardives sont liées en partie à la persistance de bacilles diphtériques toxigènes dans le naso-pharynx pendant la convalescence ; cette source d'intoxication contribuerait à l'aggravation et à la durée des paralysies, d'où l'intérêt de recharger l'organisme à ce moment par des doses modérées de sérum de façon à aider leur régression rapide.

Que faut-il penser de ces explications ? Le première (dissociation du complexe toxine-système nerveux par la masse de sérum injecté) est une hypothèse impossible à vérifier et qu'aucun fait clinique observé avec précision ne semble venir confirmer. La seconde ne nous paraît pas valable pour cette raison que, dans la majorité des cas, on ne retrouve plus de bacilles dans la gorge quand apparaissent les paralysies de la convalescence. Nous avons recherché les bacilles systématiquement par desensemencements répétés du nez et de la gorge chez les 12 enfants entrés au Pavillon pour paralysie diphtérique. Quatre fois, le premier ensemencement a révélé la présence de bacilles ; huit fois, il n'a pas été possible de les mettre en évidence malgré desensemencements répétés. Dans les 7 cas où les malades ont survécu, cinq fois lesensemencements sont demeurés négatifs (71,4 %) et cependant, quatre fois sur sept, nous avons assisté à l'extension des paralysies. Nous avons comparé ces chiffres, qui ont l'inconvénient de porter sur un petit nombre de cas, avec ceux obtenus de la même façon chez les malades dont l'angine fut traitée dans le Service. Dix-neuf malades ont présenté des paralysies tardives, apparues après le quinzième jour. Douze n'avaient plus de bacilles dans la gorge lors de l'apparition de la paralysie du voile (63 %) ; de plus, dans les 11 cas où la paralysie s'est plus ou moins étendue, neuf fois (82 %) l'extension a été observée alors que lesensemencements successifs restaient constamment négatifs.

De ces constatations nous pouvons conclure que les paralysies tardives ne paraissent nullement liées à la présence de bacilles diphtériques dans la gorge des convalescents et qu'il est inutile de répéter les injections de sérum au moment de leur apparition.

Nous nous rallions ainsi à l'opinion de nombreux pédiâtres parmi lesquels Marfan, Lesné, Grenet, Darré, Debré en France, — Kleinschmidt, Vernuti à l'étranger —, qui ne croient pas à l'action du sérum sur la toxine lorsqu'elle est déjà fixée sur les centres nerveux. Notre collègue Uhry, dans sa thèse, a repris cette question du point de vue expérimental ; il est arrivé à la même conclusion, à savoir l'inefficacité absolue de la sérothérapie curative dans les paralysies diphtériques.

#### B. — CONDITIONS DE SUCCÈS DE LA SÉROTHÉRAPIE PRÉVENTIVE.

En est-il de même en ce qui concerne le traitement préventif des paralysies ? La sérothérapie permet-elle de les éviter et dans quelles conditions ? La question est facile à résoudre sur le terrain expérimental. Il est bien établi, depuis les expériences de Roux et Martin, que, chez les animaux ayant reçu du sérum antidiphtérique antérieurement ou simultanément à l'injection de toxine, il n'apparaît jamais aucun phénomène paralytique. Par contre, lorsque le sérum est injecté quelques heures après la toxine, il n'empêche pas les paralysies de survenir et ceci quelle que soit la dose de sérum employée. Son action paraît donc nettement limitée dans le temps.

Nous empruntons au travail d'Uhry ces quelques chiffres très suggestifs qui mettent en relief l'importance capitale du délai écoulé entre l'inoculation et l'injection de sérum. Chez des cobayes inoculés avec une toxine « atténuée » permettant la survie prolongée, il a vu des paralysies survenir malgré l'injection ultérieure de sérum :

Dans 25 % des cas, quand le sérum était injecté treize heures après la toxine.

Dans 33 % des cas, quand il était injecté vingt-trois heures après la toxine.

Dans 100 % des cas, quand il était injecté trente-six heures après la toxine.

Il est évidemment logique de penser que tout se passe de la même façon en clinique humaine. Le sérum a certainement un rôle préventif sur l'apparition des paralysies à condition qu'il

soit injecté suffisamment tôt après le début de l'affection. Mais que faut-il entendre pas suffisamment tôt ? Quel est le délai au-delà duquel il est déjà trop tard pour éviter la paralysie ? La question est bien difficile à résoudre.

La première difficulté à laquelle on se heurte est de savoir exactement à quelle période de la maladie on intervient ; nous avons déjà dit combien le début d'une diphtérie était difficile à préciser. La seconde est d'interpréter les faits observés. Si en effet, après avoir injecté à un diphtérique une dose convenable de sérum quarante-huit heures par exemple après le début présumé de l'angine, aucune paralysie n'apparaît, que dirons-nous ? Nous dirons — ou bien que l'injection a été pratiquée assez tôt, et que le sérum a pu empêcher la paralysie de survenir, en agissant sur la toxine avant sa fixation sur les centres nerveux, — ou bien que cette angine était sans doute moins toxique que nous ne le pensions et qu'il est tout naturel qu'elle ne se soit pas compliquée de paralysie. Il n'y a aucune raison valable d'adopter *a priori* l'une de ces hypothèses plutôt que l'autre. Elles sont toutes deux également impossibles à vérifier. On ne peut prendre parti qu'en comparant l'effet du sérum sur l'apparition des paralysies dans des cas cliniquement aussi superposables que possible et traités par des doses équivalentes, mais à des moments différents par rapport au début de l'angine.

En reprenant nos observations nous voyons :

1° Qu'aucune paralysie n'a été constatée chez les enfants atteints d'*angine commune* traitée le deuxième jour, quelle qu'ait été la dose de sérum injecté, à l'exception du cas sur lequel nous avons déjà suffisamment insisté (obs. 14). Il semble donc bien que, dans l'immense majorité des cas, le sérum puisse empêcher l'apparition des paralysies lorsqu'il est injecté avant le troisième jour.

2° Que sur 7 cas d'angine maligne traitée le deuxième jour, sont apparues 5 paralysies, malgré une sérothérapie massive. Ainsi, l'enfant M... (obs. 16) que nous avons eu l'occasion d'observer la veille de son hospitalisation, a reçu dès son entrée dans le service 20.000 u. a., moitié par voie sous-cutanée, moitié par voie intra-musculaire, exactement vingt-quatre heures après le début de l'angine. De plus, deux heures après cette

injection, il a été pratiqué une nouvelle injection de 10.000 u. a. par voie veineuse. En outre, les injections de sérum ont été poursuivies les deux jours suivants jusqu'à la dose totale de 60.000 u. a. Avant l'injection intra-veineuse, une prise de sang avait été pratiquée ; un dosage d'antitoxine dans l'échantillon ainsi recueilli a montré qu'il y avait déjà en circulation  $1/20$  d'u. a. par centimètre cube, deux heures après la première injection de sérum. Malgré cette sérothérapie certainement suffisante, une paralysie précoce du voile est apparue. Nous sommes intimement convaincus que, malgré un traitement relativement très précoce (24 heures) l'injection de sérum a néanmoins été encore trop tardive. Il en a été de même, à notre avis, dans les 6 autres cas. Aussi pensons-nous que, dans les angines malignes, le sérum, pour pouvoir exercer une action préventive certaine sur les paralysies, doit être injecté avant la vingt-quatrième heure, peut-être même avant la douzième heure ou plus précocement encore. Les conditions dans lesquelles nous nous trouvions ne nous ont pas permis de préciser davantage, aucun de nos malades n'ayant été soumis à notre observation avant la vingt-quatrième heure.

Le temps écoulé entre le début de l'affection et la première injection de sérum joue donc un rôle capital et indiscutable dans la prévention des paralysies. En est-il de même de la dose de sérum injecté ?

Les auteurs qui ont l'habitude de traiter leurs malades par des doses très élevées de sérum, reconnaissent généralement que ce traitement ne leur a pas permis d'éviter les paralysies. Méry en 1909, apporte 18 observations dans lesquelles les paralysies sont apparues malgré une sérothérapie intensive, mais il pense avoir ainsi « singulièrement atténué leur gravité » puisqu'il n'a eu « aucun décès à leur attribuer ». En 1922, Lereboullet écrit que la sérothérapie intensive n'a pas empêché les paralysies mais que celles-ci furent bénignes. Quatre ans plus tard, il dit n'avoir pas observé de paralysie généralisée chez les angineux traités à l'hôpital, sauf dans un cas traité le septième jour. Il paraît attribuer cet heureux résultat aux doses énormes qu'il préconisait alors, atteignant 200 cmc. par jour pendant quatre à six jours de suite. Son élève Bagot rapporte dans sa thèse six observations d'angines graves, soumises à la sérothérapie

intensive, ayant guéri sans paralysie. Cependant sur ces 6 cas, 3 ne présentaient pas les caractères de malignité sur lesquels nous avons insisté (pas de périadénite ni d'œdème de la muqueuse), deux étaient des formes à prédominance unilatérale dans lesquelles, nous l'avons vu, les paralysies demeurent très rares ; le sixième cas par contre était une forme indiscutablement maligne traitée le quatrième jour par 950 cmc. de sérum et suivie d'un léger nasonnement. Il oppose ces six observations à 2 cas d'angine (dont l'une n'a pas été observée par lui) où, après une sérothérapie qu'il estime insuffisante (440 cmc. et 280 cmc.) une paralysie est apparue. Mais le premier malade a été traité le quatrième jour et l'auteur ne précise pas le début de l'affection chez le second. De telles observations n'entraînent aucunement la conviction.

Nous ferons remarquer qu'avec les doses que nous avons employées et qui sont loin d'atteindre des taux aussi élevés, les paralysies observées dans les angines communes ont toujours été extrêmement bénignes ; celles qui ont compliqué les angines malignes n'ont jamais été généralisées. Aucun de nos malades atteint de paralysie et ayant survécu au moins douze jours, n'est mort par la suite de sa paralysie. Dans un seul cas, la paralysie a été grave, atteignant le voile, les membres inférieurs et les muscles du tronc. L'enfant a néanmoins guéri parfaitement ; deux mois après le début de l'angine, l'enfant marchait et les réflexes étaient redevenus normaux. Cet enfant avait reçu 30.000 u. a. en trois jours. Nous avons dit plus haut que la dose totale nous paraissait suffisante mais que la première injection avait probablement été trop faible.

Il est certain que des doses trop minimes de sérum n'ont plus d'action préventive. Il en est ainsi du moins chez l'animal. « Le sérum préserve de toute paralysie les animaux injectés par la toxine dix heures auparavant, sauf quelques rares cobayes n'ayant reçu qu'une unité antitoxique, alors que dix unités suffisent à préserver les autres » (Uhry).

Dans le traitement de la diphtérie chez l'homme cependant, les doses habituellement employées sont très largement suffisantes. Il est certain que des différences de l'ordre du simple au double selon les auteurs, ne jouent qu'un rôle très accessoire à côté du rôle capital de l'heure de l'intervention.

Nous terminerons ce chapitre en insistant sur les points suivants :

1° Il est inutile d'injecter du sérum à un malade présentant une paralysie diphtérique constituée.

2° Quand la paralysie est apparue, l'injection de sérum n'empêche pas son extension et n'en hâte pas la guérison.

3° L'injection précoce de sérum empêche l'apparition ultérieure des paralysies dans certaines conditions, difficiles à préciser en clinique. Il semble toutefois qu'il en soit ainsi lorsque le sérum est injecté avant le troisième jour dans les angines communes et dans les toutes premières heures dans les angines malignes. C'est dans ces cas surtout que la voie intraveineuse nous semble présenter un intérêt considérable en permettant de gagner quelques heures sur la mise en circulation de l'antitoxine injectée.

---

## H. — Posologie du sérum chez les vaccinés.

Nous employons, improprement d'ailleurs, le terme de « vaccinés » pour désigner les malades qui ont reçu trois injections d'anatoxine diphtérique à doses croissantes (1/2 cmc., 1 cmc. et 1 cmc. 5 au minimum) et à intervalles de quinze jours à trois semaines. Les enfants ainsi soumis à la vaccination l'ont donc été correctement, selon la méthode appliquée au cours des années précédentes. Nous avons tenu compte seulement des vaccinations que nous avons pu personnellement contrôler sur le vu d'un certificat médical ou d'un bulletin de vaccination. Ce contrôle nous a permis de retenir 24 malades : 4 angines légères, 12 angines communes, 1 angine hypermaligne, 5 angines malignes, 1 croup et 1 coryza diphtérique.

Ces 24 enfants avaient tous reçu leur dernière injection d'anatoxine de 6 mois à 4 ans 1/2 avant leur diphtérie actuelle, sauf l'un d'eux (obs. 23) qui entra au Pavillon avec une diphtérie maligne, alors qu'il était en cours de vaccination. Cet enfant, quatre jours avant son entrée dans le service, avait un Shick positif et moins de 1/30 d'u. a. dans le sang.

Nous avons dosé l'antitoxine contenue dans le sérum de cinq autres sujets qui avaient été vaccinés les mois ou les années précédentes. Nous avons trouvé les valeurs suivantes :

$$< \frac{1}{50} \text{ d'u. a. dans 4 cas, } > \frac{1}{50} \text{ et } < \frac{1}{30} \text{ d'u. a. dans 1 cas.}$$

Chez quatre autres enfants « qui auraient été vaccinés », mais dont nous n'avons pu savoir si cette vaccination avait été correcte, le taux de l'antitoxine a été :

$$< \frac{1}{50} \text{ 1 fois, } = \frac{1}{50} \text{ 1 fois, } < \frac{1}{30} \text{ 1 fois, } > \frac{1}{30} \text{ et } < \frac{1}{20} \text{ 1 fois.}$$

On sait qu'il est admis que le chiffre de 1/30<sup>e</sup> d'u. a. correspond au seuil de l'immunité. Les sujets ayant plus de 1/30<sup>e</sup> d'u. a. dans le sérum ont un Shick négatif et sont immunisés ; ceux ayant moins de 1/30<sup>e</sup> ont un Shick positif et sont aptes à contracter la diphtérie.

Cette règle, si elle n'est pas absolue, répond à la vérité dans l'immense majorité des cas.

Nous avons pu la vérifier ici ainsi que chez les sujets non vaccinés, comme nous le verrons plus loin.

#### MORTALITÉ.

La mortalité a été nulle.

En ce qui concerne les diphthéries graves, nous avons pu noter la guérison inespérée dans deux cas :

Dans l'un, il s'agissait d'une angine hypermaligne traitée très tardivement, le quatrième jour (obs. 11).

Dans l'autre, d'une forme maligne (obs. 18) traitée il est vrai le deuxième jour, c'est-à-dire dans d'assez bonnes conditions, mais particulièrement redoutable étant donné le jeune âge de l'enfant (2 ans). La guérison survint cependant sans complications.

#### PARALYSIES.

##### 1° Angines communes :

a) Six enfants vaccinés sont entrés dans le service avec une angine commune à localisation uniquement amygdalienne (groupe A) ; l'un d'eux a présenté une paralysie tardive, mais il n'avait été traité que le septième jour (obs. 1).

b) Par contre, nous n'avons pas observé de paralysie chez les six malades vaccinés porteurs d'une angine commune du groupe B, alors que la proportion de paralysies pour l'ensemble des 27 malades de ce groupe a été de 18,5 %. Les six enfants vaccinés ont été traités les deuxième et troisième jours, par des doses de sérum variant de 30.000 à 50.000 u. a. Rappelons que les 5 malades non vaccinés chez lesquels apparurent des paralysies avaient été traités sensiblement dans les mêmes conditions (les 2<sup>e</sup>, 3<sup>e</sup> et 4<sup>e</sup> jours) et par les mêmes doses, 30.000 à 50.000 u. a., sauf dans un cas (obs. 14).

##### 2° Angines malignes :

a) Nous avons observé quatre angines malignes typiques chez des enfants vaccinés. Deux d'entre eux ont guéri sans paralysie

(obs. 18 et 23) ; ils avaient été traités les deuxième et troisième jours. Les deux autres (obs. 34 et 25) ont présenté une paralysie du voile ; l'un d'eux avait été traité le deuxième jour (obs. 34), l'autre le quatrième jour (obs. 25). Chez ce dernier, la paralysie apparut précocement (9<sup>e</sup> jour) et resta localisée au voile. Remarquons que cet enfant est le seul, de tous ceux qui présentèrent des paralysies du voile précoces, chez lequel la paralysie ne se soit pas ultérieurement généralisée.

b) Nous avons vu que, parmi les 9 malades atteints d'angine maligne à prédominance unilatérale, 7 ont été traités d'une manière relativement précoce et ont guéri sans paralysie. Les deux autres furent traités très tardivement. L'un d'eux (obs. 49), traité le huitième jour, guérit après avoir présenté une paralysie du voile suivie d'aréflexie tendineuse des membres inférieurs ; l'autre (obs. 48), traité le sixième jour, mais correctement vacciné seize mois auparavant, guérit sans complication.

#### PRONOSTIC.

De l'ensemble de ces faits il ressort que, dans les cas que nous avons suivis, l'évolution de la diphtérie chez les vaccinés a été manifestement plus favorable que chez les enfants non vaccinés. En effet, la mortalité a été nulle, la guérison a pu être observée dans des cas où elle semblait inespérée, les paralysies ont été moins fréquentes et sont restées plus volontiers localisées au voile.

La moindre gravité de la diphtérie chez les vaccinés a été souvent observée ; Ramon et Debré, Armand-Delille et Mme Roudinesco-Weiss, en ont apporté des observations. Est-ce à dire qu'il en soit toujours ainsi et que l'on doive considérer comme bénignes les diphtéries qui surviennent chez les vaccinés ? Certainement pas. Des cas de diphtéries ayant évolué vers la mort ont été signalés ; notre collègue Mlle Fayot en rapporte dans sa thèse 7 cas personnels. Il est donc certain que si la diphtérie chez les vaccinés présente dans l'ensemble une évolution souvent plus favorable, le pronostic des formes malignes doit chez tous rester réservé.

### TRAITEMENT.

C'est pourquoi il nous semble nécessaire d'appliquer aux diphtéries des vaccinés le traitement habituel.

D'une part, il nous paraît dangereux de s'abstenir d'injecter du sérum à un enfant atteint d'angine pseudo-membraneuse suspecte, sous prétexte qu'il a été correctement vacciné quelques mois auparavant, ainsi que nous l'avons vu plusieurs fois. Il est probable que la vaccination modifie heureusement les possibilités de résistance et de défense du malade. Nous savons que la guérison a pu être observée sans sérum dans quelques cas d'angines apparues chez des vaccinés et qui n'étaient pas particulièrement bénignes. Nous pensons néanmoins que cette façon de procéder est dangereuse. Nul ne peut prévoir quelle sera l'évolution d'une angine diphtérique abandonnée à elle-même et l'abstention, même momentanée, nous paraît peu recommandable.

D'autre part, les enfants correctement vaccinés qui contractent la diphtérie, non seulement ne sont pas immunisés, mais peuvent même, ainsi que nous l'avons vu, être loin du seuil de l'immunité ; il paraît donc nécessaire de leur injecter les mêmes doses de sérum qu'aux malades n'ayant jamais reçu d'anatoxine.

Pour ces raisons nous pensons que, jusqu'à preuve du contraire, les enfants « vaccinés » doivent recevoir le même traitement sérothérapique que ceux n'ayant pas été soumis antérieurement à la vaccination antidiphtérique.

---

## I — Posologie du sérum et accidents sériques.

En ne retenant que les 304 malades ayant pu être suivis pendant 10 jours au minimum, nous avons observé l'apparition d'accidents sériques dans 103 cas, soit 33,9 % des cas.

1° Nous n'avons pas noté que leur fréquence ait été influencée par l'âge des sujets; en particulier et contrairement à la notion habituellement admise de la rareté des accidents sériques chez les tout petits, la proportion d'accidents a été élevée chez les jeunes enfants atteints de croup (50 %), alors qu'un nombre important de grands enfants n'ont pas présenté de réaction sérique.

2° Les accidents n'ont jamais été alarmants. Nous n'avons jamais vu survenir de choc anaphylactique ni de phénomènes d'Arthus.

Dans la règle ils furent bénins, limités à une poussée d'urticaire accompagnée ou non d'élévation thermique; plus rarement, nous avons vu des érythèmes morbilliformes, scarlatiniformes ou marginés.

Dans 7 cas seulement, la symptomatologie de la maladie sérique fut plus complète :

5 fois sont apparues des myalgies ou des arthralgies accompagnées d'œdème du visage.

deux fois, nous avons noté en outre l'apparition d'adénopathies et dans l'un de ces cas, d'une orchite.

3° Ces manifestations apparurent en règle du 5<sup>e</sup> au 14<sup>e</sup> jour, rarement plus tard (21<sup>e</sup> jour), exceptionnellement plus tôt chez des enfants n'ayant jamais reçu de sérum auparavant.

4° Leur durée fut en moyenne de un à quatre jours. Nous avons souvent noté leur évolution par poussées deux à trois fois répétées.

Dans 8 cas seulement, leur durée dépassa cinq jours.

5° Nous n'avons pas remarqué que la dose totale de sérum injecté ait influencé l'apparition des accidents sériques. Ainsi il n'est pas apparu d'urticaire chez certains enfants traités par de

fortes doses, alors que d'autres, qui n'avaient reçu que des doses faibles de sérum, ont présenté une éruption sérique.

6° Par contre, la répétition des injections a paru nettement favoriser la durée des accidents et leur apparente gravité. En effet, dans les 8 cas où les accidents sériques furent particulièrement tenaces, nous notons qu'une fois seulement il avait été pratiqué une injection unique; dans les 7 autres cas, les injections avaient été répétées plusieurs jours de suite.

D'autre part, les 7 enfants qui présentèrent une véritable maladie sérique avaient tous été traités par des injections répétées de sérum.

Notons que, si l'un d'entre eux avait déjà reçu du sérum six ans auparavant, les six autres par contre, n'étaient pas sensibilisés. L'accident sérique le plus important que nous ayons observé (éruption, fièvre, œdème, arthralgies, adénopathies, orchite) concerne un enfant chez lequel les injections de sérum furent répétées pendant 7 jours consécutifs. Nous pouvons rapprocher ces faits de ceux observés au Pavillon de la Diphtérie au cours des années précédentes. Il était alors habituel de répéter les injections de sérum jusqu'à la chute des fausses membranes et même au delà, pendant cinq à huit jours environ; les accidents sériques étaient alors souvent tenaces, duraient fréquemment huit à dix jours, ce que nous n'avons observé qu'à titre tout à fait exceptionnel.

7° La variété de sérum employé ne paraît nullement influencer l'apparition des accidents sériques; ceux-ci furent observés avec la même fréquence après l'injection de sérum ordinaire qu'après celle de sérum riche en antitoxine.

8° Il est plus intéressant de signaler l'influence des injections intra-veineuses de sérum. Nous avons traité 19 enfants par la voie veineuse associée aux voies habituelles.

Nous n'avons observé d'érythème sérique que dans 5 cas, que l'injection intra-veineuse ait été unique ou répétée deux à trois jours de suite.

Dans les 14 autres cas, les enfants, contre toute attente, n'ont pas présenté d'accidents sériques. Il s'agissait dans tous ces cas d'angines malignes, traitées par des doses plus ou moins fortes de sérum et répétées plusieurs jours de suite.

Nous ne chercherons pas à donner d'explication de ce fait, en apparence paradoxal, qu'il serait intéressant de voir confirmer par des observations plus nombreuses.

Le seul enseignement que nous en tirerons est que l'injection intra-veineuse de sérum antidiphtérique ne paraît nullement prédisposer aux accidents sériques.

#### CONCLUSIONS.

De cet exposé, nous pouvons conclure :

1° Qu'il faut éviter de répéter longtemps les injections de sérum, la répétition des injections paraissant être le seul facteur favorisant nettement la durée et la gravité des accidents sériques.

2° Qu'il ne faut pas craindre d'injecter le sérum par voie veineuse ; cette voie d'introduction ne présente en effet aucun danger, ainsi que nous l'avons déjà vu et ne paraît nullement favoriser l'éclosion d'accidents sériques.

---



## DEUXIÈME PARTIE

### ESSAIS EXPÉRIMENTAUX

---

Notre but, dans cette seconde partie de notre travail, a été de rechercher ce que devient l'antitoxine injectée aux malades soumis à la sérothérapie antidiphtérique.

Nous nous sommes proposé en particulier de rechercher — d'une part, s'il existe des variations du taux de l'antitoxine dans le sang suivant la gravité de l'affection, — d'autre part, si la quantité d'antitoxine contenue dans le sérum des diphtériques diffère de celle que l'on retrouve chez des sujets non diphtériques.

---

## La technique employée.

---

Deux méthodes s'offraient à nous pour doser l'antitoxine contenue dans le sérum des malades.

1° La méthode de Römer ;

2° La méthode d'Ehrlich.

### Leurs principes.

#### 1° MÉTHODE DE RÖMER.

Elle consiste à injecter dans le derme du cobaye un mélange de toxine préalablement étalonnée et du sérum à examiner.

Elle nécessite donc le dosage préliminaire de la toxine à l'aide d'un sérum étalon. La toxine que nous avons employée était telle que 1 cmc. d'une solution au 1/45° contenait 1/10 d'unité.

En possession de cette toxine, on recherche quelle est la dose du sérum à examiner qui neutralise 1/10 d'unité. Pour cela, on mélange 1 cmc. de la solution de toxine avec 1 cmc. d'une série de dilutions du sérum à titrer (de 1/200° à 1/50° par exemple). Les mélanges sont placés deux heures à l'étuve à 37°, puis vingt-deux heures à la glacière. On injecte alors 1/10 cmc. de chacun de ces mélanges dans le derme d'une série de cobayes.

Deux éventualités peuvent se produire. Trois à quatre jours après l'injection :

ou bien il est apparu une escarre ; dans ce cas, le mélange toxine-antitoxine n'est pas neutre, la quantité d'anti-

toxine contenue dans le sérum n'a pas été suffisante pour neutraliser la toxine.

ou bien, l'animal ne présente au point d'inoculation aucune lésion ou seulement un érythème ou un léger œdème fugaces (durant 24 à 48 heures); dans ce cas, la toxine a été neutralisée par l'antitoxine contenue dans le sérum.

Supposons que le mélange neutre soit celui qui correspond à la dilution de sérum au  $1/150^e$ ; nous dirons que 1 cmc. de cette dilution peut être considéré comme ayant neutralisé  $1/10$  d'unité. Le sérum contient donc 15 unités antitoxiques par cmc.

On conçoit qu'en variant les dilutions de sérum, on puisse arriver plus ou moins rapidement à déterminer la teneur en antitoxine par centimètre cube de sérum soumis à l'examen.

## 2<sup>o</sup> MÉTHODE D'EHRlich.

Elle consiste à injecter sous la peau d'un cobaye un mélange de la dose minima mortelle L + d'une toxine stabilisée et du sérum à examiner.

Elle nécessite la détermination préliminaire de L +, limite représentant la quantité de toxine qui, mélangée à une unité antitoxique d'Ehrlich et injectée sous la peau d'un cobaye de 250 gr., entraîne la mort de l'animal en 96 heures.

En possession de L +, il suffit, pour titrer le sérum à examiner, de mélanger 1 cmc. de la dilution de toxine représentant L + avec 1 cmc. d'une série de dilutions du sérum; les mélanges complétés à 4 cmc. avec de l'eau physiologique sont injectés sous la peau de cobayes pesant 250 gr. Le mélange qui n'entraîne pas la mort de l'animal en quatre-vingt-seize heures est considéré comme neutre. Supposons que la dilution de sérum au  $1/15^e$  neutralise une dose mortelle, nous dirons que le sérum contient 15 unités antitoxiques par cmc.

## Choix de la méthode.

Ces deux méthodes sont également simples dans leur application. La méthode d'Ehrlich présente l'inconvénient de néces-

siter un cobaye pesant 250 gr. par injection. La méthode de Römer a par contre l'avantage d'être plus économique ; il est possible en effet de pratiquer 1 à 4 injections intra-dermiques sur le même animal. De plus, le poids des cobayes n'intervient pas. Devant la difficulté éprouvée à nous procurer un grand nombre d'animaux, nous avons choisi, pour nos dosages, la méthode de Römer.

On lui a reproché de présenter des inconvénients.

Plusieurs facteurs pourraient intervenir pour en fausser les résultats :

a) La sensibilité variable de la peau des cobayes à la toxine ou au sérum.

b) Le fait que le sérum de sujets atteints d'affections variées injecté seul, pur ou dilué, dans le derme du cobaye, peut provoquer des escarres (Neumann).

Cependant, tous les cobayes que nous avons inoculés avec de la toxine diluée ont présenté des escarres ; par contre, tous ceux auxquels nous avons injecté du sérum de diphtériques pur (7 diphtéries malignes, 4 angines communes n'ayant pas encore été traitées) n'ont pas présenté de lésion. Il en a été de même des animaux inoculés avec les sérums des témoins.

Par ailleurs, Neumann lui-même reconnaît que les escarres qu'il a observées avec le sérum des diphtériques se distinguent très nettement dans leur aspect de celles provoquées par la toxine.

Enfin et surtout, les deux arguments que l'on a opposés à la méthode tombent d'eux-mêmes si l'on veut bien ne retenir, parmi les cobayes inoculés, que ceux qui donnent en un au moins des quatre points d'injection, une réponse différente de celle observée aux autres points. Il en est d'ailleurs nécessairement ainsi puisque, dans le cas où il n'apparaît aucune lésion, comme dans celui où il survient quatre escarres, le taux de l'antitoxine ne peut être déterminé par cette seule expérience. Il doit alors être recherché sur de nouveaux animaux après injection de dilutions de sérum différentes, plus grandes dans le premier cas, plus faibles dans le second.

Si par contre, on obtient chez le même animal une escarre en un des points d'inoculation et pas de lésions aux trois autres,

par exemple, on ne saurait en aucune manière dire que la peau de l'animal est trop sensible à la toxine ou au sérum.

Si en effet, elle était particulièrement sensible à la toxine, on devrait constater quatre lésions et non une seule, puisque la quantité de toxine est la même dans chaque mélange.

Si elle était particulièrement sensible au sérum, on devrait observer une ou plusieurs lésions correspondant aux points où les dilutions de sérum injectées sont les plus faibles (1 cmc. d'une dilution faible contenant plus de sérum qu'1 cmc. d'une dilution forte). Or, c'est exactement l'inverse qui se produit. Quand l'animal présente une ou plusieurs escarres, c'est toujours aux points où ont été injectées les dilutions les plus grandes (chaque cmc. de celles-ci ne contenant pas assez d'antitoxine pour neutraliser la toxine). Nous n'avons pas observé une seule exception à cette règle, que les injections pratiquées sur plus de 500 cobayes ont permis de vérifier.

c) On a dit que la méthode de Römer présentait de particulières difficultés d'interprétation.

Nous n'avons pas remarqué qu'il en soit ainsi.

En règle au contraire, il est très aisé de conclure, à condition que les animaux soient observés de façon quotidienne et pendant quatre jours au minimum.

Parfois cependant, on n'observe pas d'escarre mais un petit nodule plus ou moins infiltré. Il est toujours possible alors de rechercher par d'autres inoculations les taux d'antitoxine immédiatement supérieur et inférieur, et d'obtenir rapidement une réponse parfaitement nette.

Ces difficultés d'interprétation sont donc facilement surmontables ; elles ne sont d'ailleurs pas propres à la méthode de Römer, mais se retrouvent dans toutes les techniques qui emploient pour réactif un organisme vivant.

Au total, la méthode de Römer que nous avons employée pour les avantages qu'elle présente, nous a donné des résultats qui nous ont paru satisfaisants.

De plus, nous avons dosé la teneur en antitoxine de 27 échantillons différents pris au hasard, à la fois par cette technique et par celle d'Ehrlich ; nous avons obtenu les mêmes réponses.

Ainsi, l'injection intra-dermique d'une dilution de sérum au

1/50 par exemple donnait une escarre au cobaye, tandis que l'injection sous-cutanée à un cobaye de 250 gr. d'une dilution au 1/5 du même sérum entraînait la mort de l'animal en trois jours.

Par contre, la dilution du même sérum au 1/40 injectée dans le derme ne donnait aucune lésion et la dilution au 1/4 du même sérum injectée sous la peau entraînait la survie du cobaye au-delà de quatre jours.

Ceci confirme cette opinion, que l'on est en droit d'attacher indifféremment à l'une ou à l'autre de ces deux méthodes, le même crédit.

### **Les malades.**

Nous avons recherché la teneur en antitoxine du sérum chez 51 sujets : 29 angines communes (23 du groupe A, 6 du groupe B), 5 angines hypermalignes, 10 angines malignes, 1 croup, 6 témoins (2 rougeoles, 1 impétigo de la face, 1 phlegmon de l'amygdale, 2 angines à streptocoques).

Les malades ont reçu des doses de sérum variant de 9.000 à 180.000 unités antitoxiques. Les doses ont toujours été injectées, moitié par voie sous-cutanée, moitié par voie intra-musculaire. L'injection a été unique dans 16 cas (11 angines communes et 5 témoins). Il a été en outre injecté du sérum par voie veineuse dans 8 cas (5 angines hypermalignes et 3 angines malignes).

Aucun de ces malades n'avait reçu de sérum antérieurement, pour autant qu'on puisse l'affirmer.

Quatre d'entre eux avaient été correctement vaccinés (3 angines communes, 1 forme hypermaligne, 1 témoin).

Les malades ont été suivis de quinze jours à deux mois dans 25 cas d'angine commune, de six semaines à deux mois dans tous les cas d'angine maligne ayant évolué vers la guérison, de sept à trente jours en ce qui concerne les témoins.

Les prises de sang ont été pratiquées pendant tout ce temps, aussi fréquemment que possible.

---

## II

### Les faits observés.

---

Nous consignons ici les résultats des dosages que nous avons pratiqués de mai 1933 à septembre 1934 dans le Laboratoire de la Diphtérie de l'Institut Pasteur.

Nous les grouperons sous trois chefs :

I. — Nous exposerons d'abord nos résultats concernant la teneur en antitoxine du sérum des diphtériques, puis des témoins, *avant la sérothérapie*.

II. — Nous exposerons ensuite nos résultats concernant la teneur en antitoxine du sérum des *diphtériques soumis à la sérothérapie*.

A. Nous envisagerons d'abord la façon dont le taux de l'antitoxine atteint son maximum, puis les variations de celui-ci suivant que les injections de sérum sont uniques ou répétées.

B. Nous envisagerons ensuite le comportement de ce taux dans les suites de la sérothérapie.

C. Nous étudierons enfin les rapports entre ce taux de l'antitoxine et l'apparition des paralysies.

III. Nous terminerons par l'étude de la teneur en antitoxine du sérum des *témoins soumis aux injections de sérum antidiphtérique*.

## A. — Teneur du sérum en antitoxine avant la sérothérapie.

### a) CHEZ LES DIPHTÉRIQUES.

Le dosage de l'antitoxine a été pratiqué dans le sérum de 40 diphtériques non encore soumis à la sérothérapie. Nous avons trouvé les chiffres suivants :

Dans 36 cas  $< \frac{1}{30}$ , dans 2 cas  $= \frac{1}{30}$  (un de ces malades avait été vacciné), dans 2 cas  $> \frac{1}{30}$  et  $< \frac{1}{20}$  (angine commune et angine légère). Ceci montre une fois de plus qu'un taux d'antitoxine, même un peu supérieur à  $\frac{1}{30}$  d'u. a. n'est pas toujours suffisant pour mettre le sujet à l'abri de la diphtérie.

Des 36 malades possédant moins de  $\frac{1}{30}$  d'u. a., 4 avaient  $\frac{1}{50}$ , les 28 autres  $< \frac{1}{50}$ .

### b) CHEZ LES TÉMOINS.

Dans 5 cas sur 6, nous avons trouvé chez les témoins  $> \frac{1}{30}$  (dans 2 cas  $= \frac{1}{20}$ , une seule fois  $< \frac{1}{50}$ ).

Trois fois en outre, une réaction de Shick fut pratiquée qui se montra négative.

## B. — Teneur en antitoxine du sérum des diphtériques soumis à la sérothérapie spécifique.

Elle est très variable, ce qui se conçoit aisément puisqu'elle dépend de deux facteurs également variables, le poids des enfants et les doses injectées.

### a) TAUX MAXIMUM DE L'ANTITOXINE.

1° Quand on pratique des dosages quotidiens pendant les premiers jours de la sérothérapie, on voit que la teneur du sérum

en antitoxine monte par paliers successifs jusqu'à un maximum, pour redescendre ensuite suivant les modalités que nous verrons. Dès les premières heures, il existe déjà une quantité d'antitoxine appréciable : 1/20 deux heures après l'injection de 20.000 u. a. (obs. 16), 1/2 six heures après l'injection de 6.000 u. a. (obs. 15). Dix-huit à vingt-quatre heures après l'injection, nous avons toujours trouvé au moins 1 u. a. par centimètre cube de sérum (de 1 à 25).

*La teneur maxima en antitoxine est atteinte en règle le troisième ou le quatrième jour, exceptionnellement le second, après l'injection unique de sérum ; lorsque les injections sont répétées pendant deux à trois jours de suite, le maximum n'est atteint que du quatrième au sixième jour.*

2° La valeur de ce maximum Mx. varie considérablement avec les doses injectées et le poids des sujets.

Les *variations individuelles* ne permettent pas d'établir de lois précisant ses rapports avec chacun des deux facteurs poids et doses. On peut seulement énoncer qu'à dose égale, Mx. est trouvé plus élevé chez les enfants plus petits et qu'à poids égal, Mx. s'élève quand les doses augmentent. Il est impossible d'en dire davantage et par ailleurs il existe des exceptions à cette règle déjà bien imprécise.

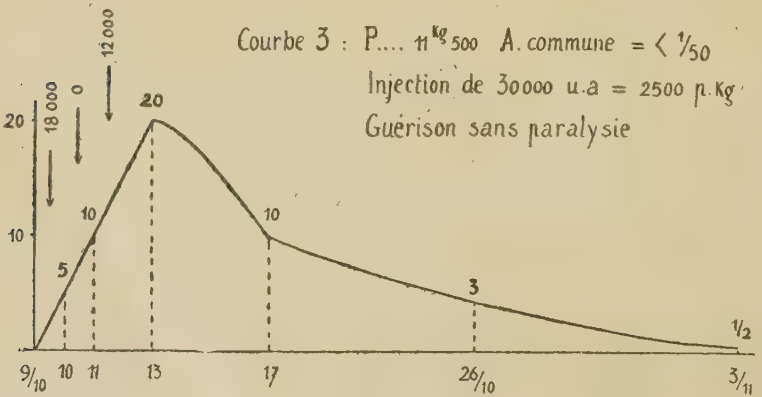
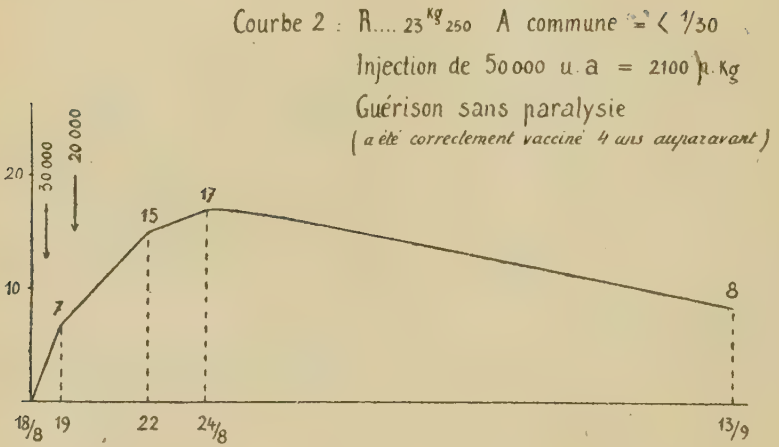
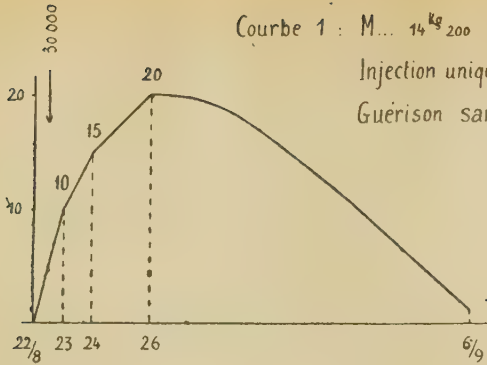
3° A dose totale égale, rapportée au poids, le taux maximum de l'antitoxine ne s'élève pas avec le nombre des injections :

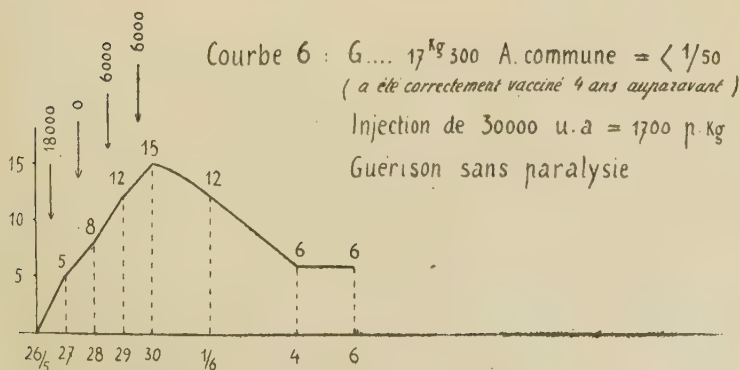
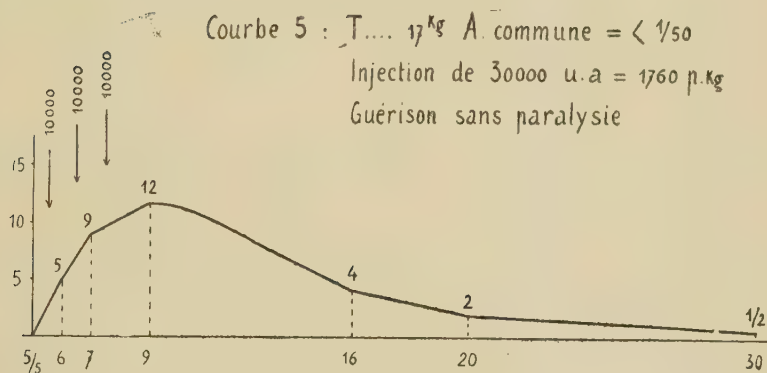
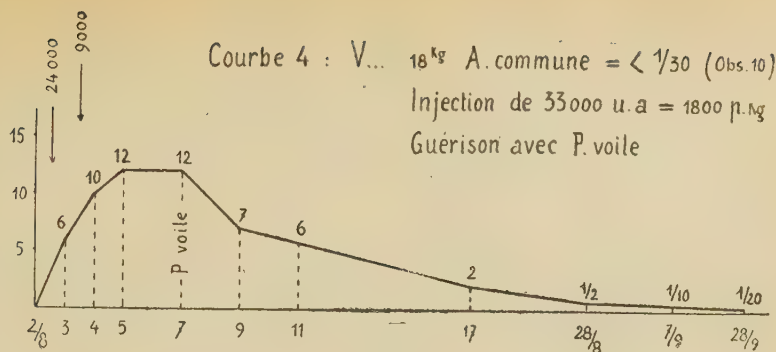
#### EXEMPLES :

1° L..., reçoit 12.000 u. a. en 1 inject. = 760 u. a. par k., M = 5 le 4<sup>e</sup> j  
H..., — 12.000 — en 1 — = 800 — M = 6 le 3<sup>e</sup> j.  
R..., — 20.000 — en 2 — = 850 — M = 4 le 5<sup>e</sup> j.

2° M..., reçoit 30.000 u. a. en 1 inject. = 2.100 u. a. par k., (courbe 1)  
R..., — 50.000 — en 2 — = 2.100 — (courbe 2)  
P..., — 30.000 — en 3 jours = 2.500 — (courbe 3)  
M..., possède 10 u. a. le 1<sup>er</sup> j., 15 u. a. le 2<sup>e</sup> j., 20 u. a. le 4<sup>e</sup> j.  
R..., — 7 — le 1<sup>er</sup> j., 15 — le 4<sup>e</sup> j., 17 — le 6<sup>e</sup> j.  
P..., — 5 — le 1<sup>er</sup> j., 10 — le 2<sup>e</sup> j., 20 — le 4<sup>e</sup> j.

3° V..., reçoit 33.000 — en 2 j. = 1.800 u. a. par k., M = 12 le 3<sup>e</sup> j. (c. 4)  
T..., — 30.000 — en 3 j. = 1.760 — M = 12 le 4<sup>e</sup> j. (c. 5)  
G..., — 30.000 — en 4 j. = 1.700 — M = 15 le 4<sup>e</sup> j. (c. 6)





4° M..., reçoit 36.000 u. a. en 2 j. = 3.000 u. a. par k.

T., — 30.000 — en 2 j. = 2.850 —

D..., — 48.000 — en 3 j. = 2.800 —

M..., possède 20 u. a. le 2<sup>e</sup> jour, 30 u. a. le 4<sup>e</sup> jour.

T..., — 20 — le 2<sup>e</sup> jour, 25 — le 4<sup>e</sup> jour.

D..., — 15 — le 2<sup>e</sup> jour, 25 — le 4<sup>e</sup> jour.

On voit donc que *le maximum de la teneur du sang en antitoxine n'est pas plus élevé après des injections répétées de sérum qu'après l'injection unique de la même dose*. Il est donc inutile de répéter les injections pour chercher à accroître cette teneur maxima.

4° En outre, si on injecte d'emblée une forte dose d'antitoxine, celle-ci se trouve à un taux plus élevé dès la vingt-quatrième heure que si on injecte la même quantité d'antitoxine à l'aide de doses fractionnées (2<sup>e</sup> exemple). Il y a donc intérêt à injecter *d'emblée* une forte dose de sérum.

5° De plus, *quand la première dose injectée a été élevée, les injections ultérieures font monter le taux de l'antitoxine, mais pas dans des proportions considérables*.

Il est évidemment difficile de savoir dans cette élévation progressive du taux de l'antitoxine, ce qui revient à chaque nouvelle injection de sérum. Ce taux s'élève en effet pendant trois ou quatre jours après l'injection d'une dose unique. Aussi est-il plus facile de s'en rendre compte dans les cas où le sérum a été injecté pendant plusieurs jours non consécutifs.

#### EXEMPLES :

*Angine commune, obs. 14, (courbe 7).*

P..., le 31 oct. =  $\leq \frac{1}{50}$ , on injecte 12.000 u. a.

le 1<sup>er</sup> nov. = 1, pas de sérum.

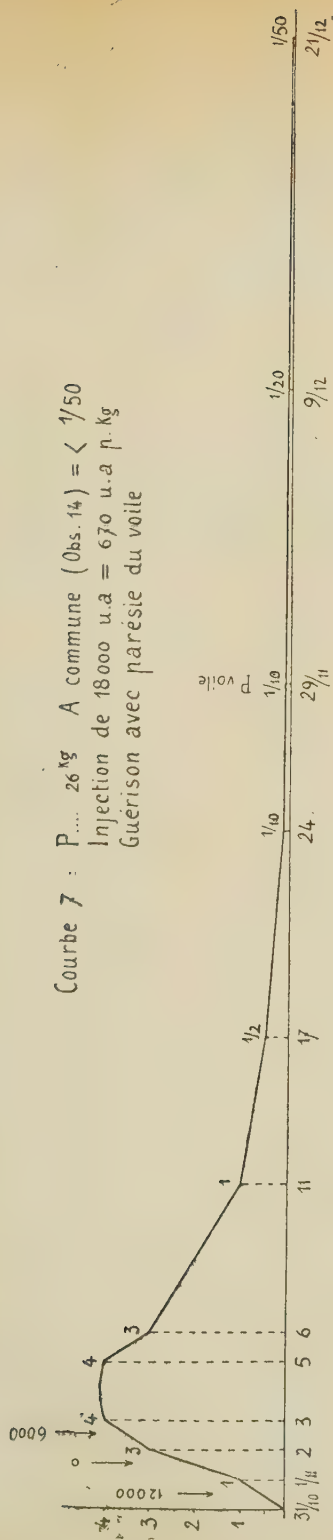
le 2 nov. = 3, puis on injecte 6.000 u. a.

le 3 nov. = 4

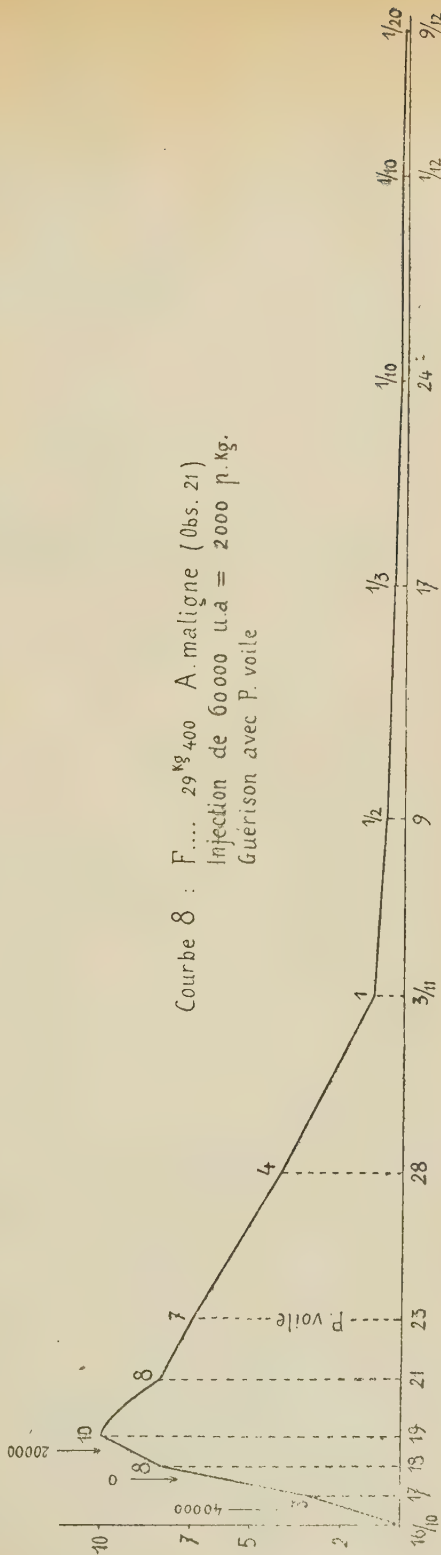
le 5 nov. = 4

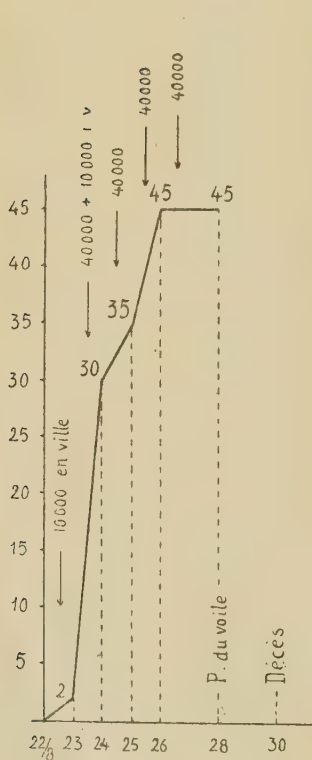
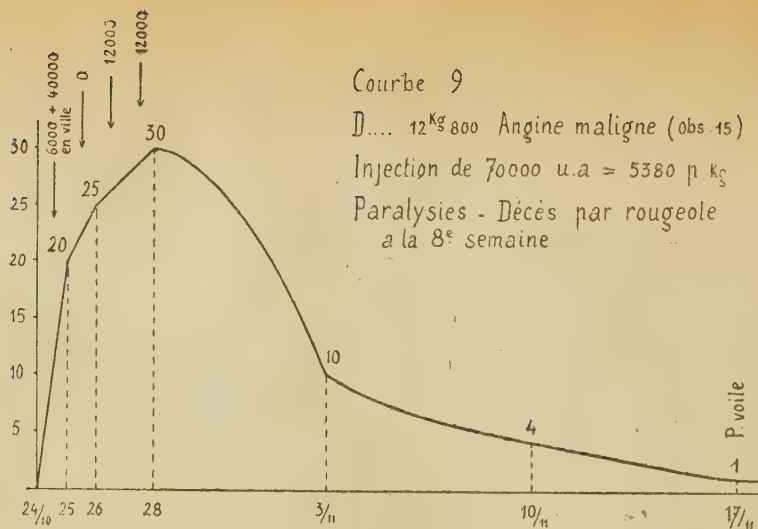
le 6 nov. = 3, etc...

Courbe 7 : P.... 26<sup>kg</sup> A commune (Obs. 14) = < 1/50  
 Injection de 18000 u.a = 670 u.a p.kg  
 Guérison avec paresie du voile



Courbe 8 : F.... 29<sup>kg</sup> 400 A.maligne (Obs. 21)  
 Injection de 60000 u.a = 2000 p.kg.  
 Guérison avec P. voile



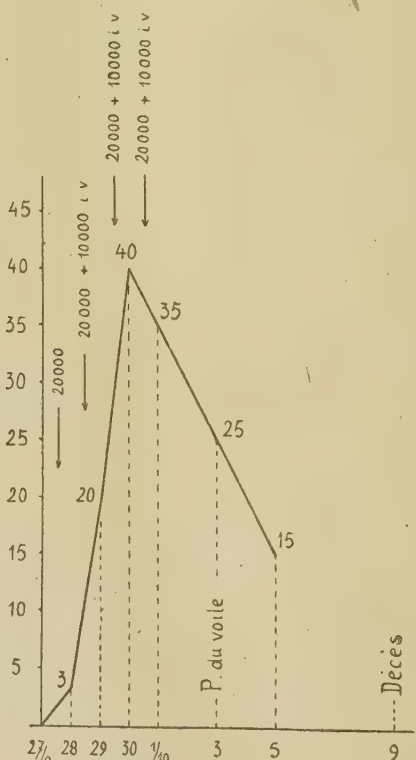


Courbe 10

P... 20<sup>kg</sup> A. hypermaligne (obs. 4)

Injection de 180000 u.a = 9000 p<sub>kg</sub>

Décès



Courbe 11

D.... 18<sup>kg</sup> A. maligne (obs. 10)

Injection de 110000 u.a = 6100 p<sub>kg</sub>

Décès

G..., le 26 mai =  $< \frac{1}{50}$ , on injecte 18.000 u. a.  
le 27 mai = 5, pas de sérum.  
le 28 août = 8, puis on injecte 6.000 u. a.  
le 29 mai = 12, puis on injecte 6.000 u. a.  
le 30 mai = 15  
le 1<sup>er</sup> juin = 12,  
le 4 juin = 6, etc...

G..., le 18 mai =  $< \frac{1}{50}$ , on injecte 18.000 u. a.  
le 19 mai pas dosé, on injecte 18.000 u. a.  
le 20 mai = 15, puis on injecte 12.000 u. a.  
le 21 mai pas dosé, pas de sérum.  
le 22 mai = 25, pas de sérum.  
le 23 mai pas dosé, on injecte 20.000 u. a.  
le 24 mai = 30  
le 29 mai = 15

*Angine maligne*, obs. 21, (courbe 8).

F..., le 16 oct. on injecte 40.000 u. a.  
le 17 oct. = 3, pas de sérum.  
le 18 oct. = 8, puis, on injecte 20.000 u. a.  
le 19 oct. = 10  
le 21 oct. = 8,  
le 23 oct. = 7, etc...

*Angine maligne*, ob. 15, (courbe 9).

D..., le 24 oct. =  $1/2$ , 6 h. après l'injection de 6.000 u. a. en ville : on  
injecte dans le service 40.000 u. a.  
le 25 oct. = 20, pas de sérum.  
le 26 oct. = 25, on injecte 12.000 u. a.  
le 27 oct. pas dosé, on injecte 12.000 u. a.  
le 28 oct. = 30  
le 3 nov. = 10, etc...

Il y a plus : lorsqu'on répète les injections trois, quatre, cinq jours de suite et à doses fortes, la teneur du sang en anti-toxine ne s'élève plus après les dernières injections. Comme si une

concentration trop élevée du sang en antitoxine entravait sa résorption.

Ce fait est parfaitement apparent dans les cas suivants :

*Angine maligne*, 22 kg. 200, obs. 16 (courbe 12).

M..., le 9 mars =  $\frac{1}{20}$  2 heures après l'injection de 20.000 u. a. ; puis,  
on injecte 10.000 u. a. par voie veineuse.

le 10 mars = 5, on injecte 20.000 u. a.

le 11 mars = 7, on injecte 10.000 u. a.

le 12 mars = 7,

le 13 mars = 8,

le 14 mars = 7,

le 16 mars = 6,

e 20 mars = 3, etc.

*Angine hypermaligne*, 20 kg. obs. 3

B..., le 12 mars  $< \frac{1}{50}$ , on injecte 30.000 u. a.

le 13 mars = 7, on injecte 30.000 u. a. + 20.000 par voie veineuse.

le 14 mars = 20, on injecte 40.000 u. a.

le 15 mars = 30, on injecte 30.000 u. a.

le 16 mars = 35,

le 17 mars = 30,

le 18 mars = 25,

le 21 mars = 15,

le 22 mars décès.

*Angine hypermaligne*, 20 kg. obs. 4 (courbe 10)

P..., le 22 août, on injecte 10.000 u. a. en ville.

le 23 août = 2, puis on injecte 40.000 + 10.000 par voie veineuse

le 24 août = 30, — 40.000 u. a.

le 25 août = 35, — 40.000 u. a.

le 26 août = 45, — 40.000 u. a.

le 27 août = pas dosé

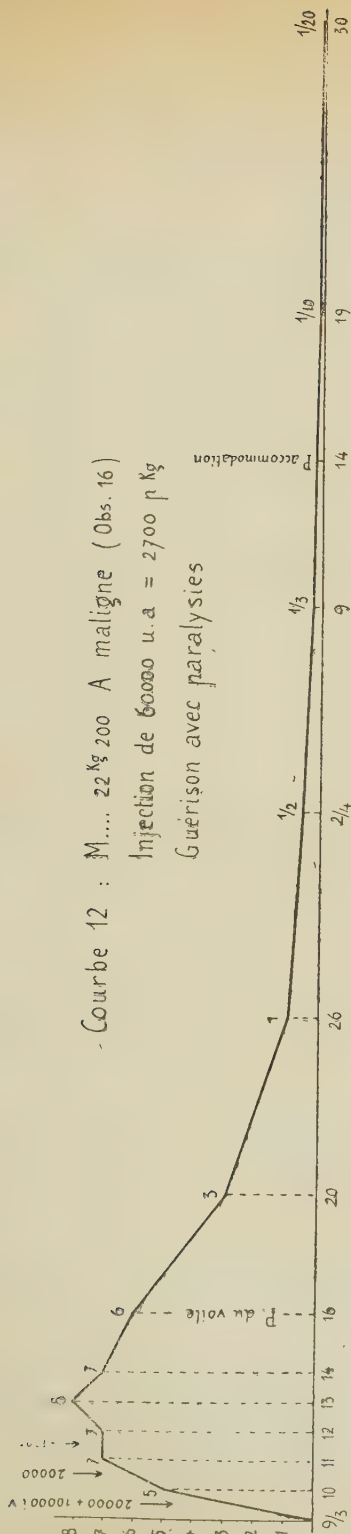
le 28 août = 45

le 30 août = décès.

- Courbe 12 : M.... 22 kg 200 A maligne (Obs. 16)

Injection de 60000 u.a = 2700 p.kg

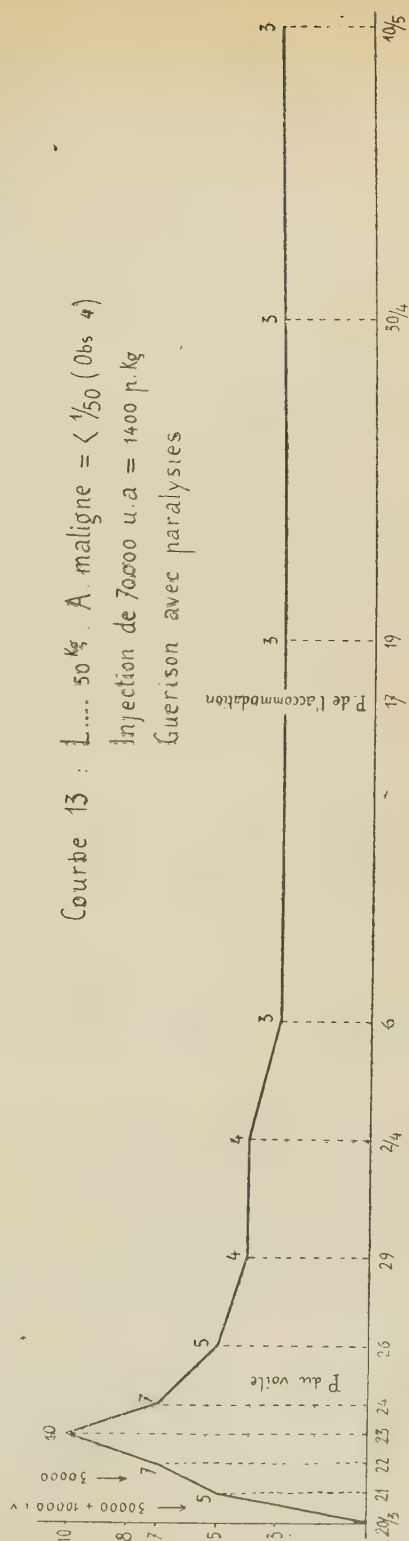
Guerison avec paralysies



Courbe 13 : L.... 50 kg A maligne = < 1/50 (Obs 4)

Injection de 70000 u.a = 1400 p.kg

Guerison avec paralysies



*Angine maligne*, 18 kgs., obs. 10 (courbe 11)

|                         |   |                    |                                                   |
|-------------------------|---|--------------------|---------------------------------------------------|
| D..., le 27 sept.       | = | $< \frac{1}{50}$ , | on injecte 20.000 u. a.                           |
| le 28 sept.             | = | 3,                 | puis on inj. 20.000 u. a. + 10.000 par voie vein. |
| le 29 sept.             | = | 20,                | — 20.000 u. a. + 10.000 —                         |
| le 30 sept.             | = | 40,                | — 20.000 u. a. + 10.000 —                         |
| le 1 <sup>er</sup> oct. | = | 35,                |                                                   |
| le 3 oct.               | = | 25,                |                                                   |
| le 5 oct.               | = | 15,                |                                                   |
| le 9 oct.               | = | décès.             |                                                   |

On voit donc :

- 1° que lorsque la première dose de sérum injecté est massive, les doses ultérieures ne font pas monter la teneur du sang en antitoxine de façon très appréciable.
- 2° que lorsqu'on a déjà pratiqué 2 ou 3 injections de sérum à doses fortes, les injections ultérieures ne font plus monter le taux de l'antitoxine dans le sang.

Ces faits tendent à prouver que le maximum d'antitoxine contenu dans le sang des diphtériques en traitement est atteint rapidement et qu'il est illusoire de chercher à l'accroître en poursuivant longtemps la sérothérapie.

**b) VARIATIONS DE LA TENEUR DU SANG EN ANTITOXINE DANS LES JOURS ET LES SEMAINES QUI SUIVENT LES INJECTIONS DE SÉRUM SPÉCIFIQUE.**

Nous avons vu que le taux de l'antitoxine montait rapidement pendant quelques jours pour atteindre son maximum vers le troisième jour ; il descend ensuite plus ou moins lentement suivant deux modalités.

Bien qu'il existe ici encore de grandes variations individuelles, il est possible cependant de les schématiser suivant 2 types :

**TYPE A.** — Dans un premier type, après avoir atteint son maximum et y être souvent restée un jour ou deux, la teneur en antitoxine diminue rapidement et progressivement.

EXEMPLE :

*Angine commune*, obs. 10 (Courbe 4)

Injection de 33.000 u. a. en deux jours.

V..., le 3 août = 6; le 4 = 10; le 5 = 12; le 7 = 12; le 9 = 7,  
le 11 août = 6; le 17 = 2; le 28 = 1/2;  
le 7 sept. = 1/10; le 28 sept. = 1/20.

C'est ce type qui nous a paru de beaucoup le plus fréquent. Il a été observé aussi bien après les injections répétées de sérum qu'après l'injection d'une dose unique.

Les valeurs de la teneur en antitoxine sont variables avec les sujets, indépendamment des doses injectées. Ainsi, après l'injection unique de 12 à 30.000 unités, nous avons trouvé dans les 2/3 des cas où les dosages ont pu être poursuivis pendant 3 semaines au moins, les chiffres suivants :

|                            |     |                                                 |
|----------------------------|-----|-------------------------------------------------|
| 15 jours après l'injection | 1/3 | à 1.                                            |
| 30 — — —                   | —   | 1/30 à 1/10.                                    |
| 60 — — —                   | —   | 1/20 dans 1 cas, < $\frac{1}{50}$ dans l'autre. |

Ce dernier cas et un autre concernant une angine maligne sont les seuls dans lesquels le taux de l'antitoxine soit descendu au-dessous de  $\frac{1}{30}$  six semaines à deux mois après la sérothérapie. Il existe donc des cas dans lesquels l'immunité conférée par une atteinte de diphtérie n'est pas très durable.

TYPE B. — Plus rarement, la chute de l'antitoxine s'effectue selon un autre mode : son taux reste plus longtemps au voisinage du maximum, la descente se poursuit ensuite très lentement de telle façon que la teneur en antitoxine reste sensiblement au même taux pendant des semaines.

EXEMPLE :

*Angine maligne*, obs. 4 (Courbe 13)

Reçoit 70.000 u. a. en deux jours.

L..., le 21 mars = 5; le 22 = 7; le 23 = 10; le 24 = 7; le 26 = 5;  
le 29 = 4; le 2 avril = 4; le 6 = 3; le 19 = 3; le 30 = 3;  
le 10 mai = 3.

Peut-on trouver les raisons de ces divergences dans l'allure générale de la courbe ?

Nous pouvons seulement signaler que dans les 5 cas où nous avons observé ce type B (2 angines légères, 2 angines communes, 1 angine maligne) deux fois les enfants avaient été correctement vaccinés, une fois le taux de l'antitoxine dans le sang avant la sérothérapie a été trouvé =  $1/30$ . Ceci ne constitue qu'une indication ; nous la rapprochons des constatations faites par Debré, Ramon, et Jean Bernard qui ont rencontré deux fois ce type de courbe chez des vaccinés.

Dans un cas enfin, (courbe 16) nous avons vu le taux de l'antitoxine atteindre son maximum 35 le quatrième jour, descendre ensuite à 25 le huitième jour, puis remonter pour atteindre 50 le dix-septième jour. Il s'agissait ici d'une angine commune chez un enfant de 9 kgr. 400 traité par 50.000 u. a.

Ce fait singulier avait déjà été signalé par Karasawa et Shick. Ces auteurs avaient noté une fois une nouvelle augmentation de l'antitoxine, seize jours après l'injection de sérum ; ils l'expliquaient par une formation *active* d'anticorps. De tels faits ont été vus également par Ramon, Debré et Jean Bernard qui les interprètent de la même façon. Dans ces cas, disent-ils, « l'immunité active a dû succéder à l'immunité passive après s'être pendant quelques temps associée à elle ».

#### c) RELATIONS ENTRE L'APPARITION DE PARALYSIES ET LA TENEUR DU SANG EN ANTITOXINE.

1° Le maximum atteint par le taux de l'antitoxine n'est pas moins élevé chez les enfants ayant présenté des paralysies que chez les autres.

Ainsi, des six malades atteints d'angine commune et ayant reçu 12.000 u. a., les deux seuls qui ont présenté des paralysies sont ceux chez lesquels le taux de l'antitoxine fut le plus élevé. Ceci n'est pas surprenant puisque ces deux enfants étaient aussi les plus petits. (obs. 6 et 9).

Nous avons dit plus haut que nous estimions que les paralysies devaient être imputables au retard apporté à la sérothérapie et non à l'insuffisance de la dose injectée. Ce que nous

venons de préciser vient à l'appui de ce que nous avançons.

2° Nous n'avons pas remarqué d'autre part que l'apparition des paralysies tardives coïncide avec une baisse appréciable du taux de l'antitoxine dans le sang.

Nous pouvons conclure de ce fait que l'apparition des paralysies n'est nullement en rapport avec l'insuffisance de l'antitoxine contenue dans le sang.

### C. — Teneur en antitoxine du sérum des témoins soumis aux injections de sérum antidiphtérique.

Nous avons dosé l'antitoxine dans le sang de 6 témoins.

Que les malades aient reçu une seule injection de sérum (5 cas) ou des injections répétées (1 cas), les courbes de la teneur du sang en antitoxine sont superposables à celles obtenues chez les diphtériques. En effet :

1° Le taux maximum de l'antitoxine est atteint plus ou moins rapidement (en 1 à 3 jours) ; il n'est pas plus élevé que chez les malades atteints de diphtérie.

2° L'antitoxine baisse ensuite dans le sang, soit immédiatement, soit après être restée au taux maximum pendant deux à quatre jours ;

3° La vitesse de chute de l'antitoxine est sensiblement la même (Courbe 19).

Dans les 2 cas où l'observation prolongée des malades a permis de pratiquer de nombreux dosages, nous avons vu que la baisse de l'antitoxine ne s'effectuait pas plus lentement chez les témoins que chez les diphtériques.

Dans 3 cas, nous avons pu choisir nos témoins de façon à pouvoir exactement comparer la teneur de leur sérum en antitoxine avec celle des sujets atteints de diphtérie. Pour cela, nous avons injecté à des enfants de même poids la même dose de sérum. Ces trois témoins avaient  $> \frac{1}{30}$  d'u. a. dans le sang avant l'injection de sérum ; leur Shick était négatif ; les ensemencements de gorge et de nez restèrent chez eux négatifs.

Voici les résultats fournis par nos dosages :

a) B..., 25 kgr. 400. *Angine diphtérique commune*. Injection unique de 12.000 u. a.

Maximum 4 le 2<sup>e</sup> jour  
2 le 8<sup>e</sup> jour  
1/20 le 16<sup>e</sup> jour

M..., 25 kgr. 300. *Rougeole*. Injection unique de 12.000 u. a.

Maximum 3 le 3<sup>e</sup> jour  
2 le 8<sup>e</sup> jour  
1/2 le 15<sup>e</sup> jour

b) L..., 27 kgr. 800. *Angine diphtérique commune*. Injection unique de 12.000 u. a. (Courbe 14).

Maximum 3 le 3<sup>e</sup> jour  
3 le 4<sup>e</sup> jour  
1 le 9<sup>e</sup> jour

M..., 28 kgr. *Rougeole*. Injection unique de 12.000 u. a. (Courbe 15).

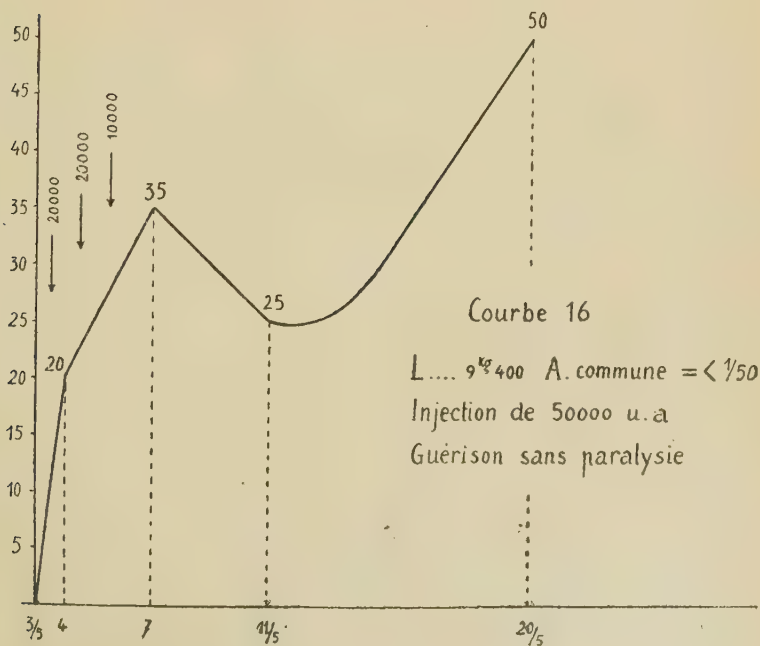
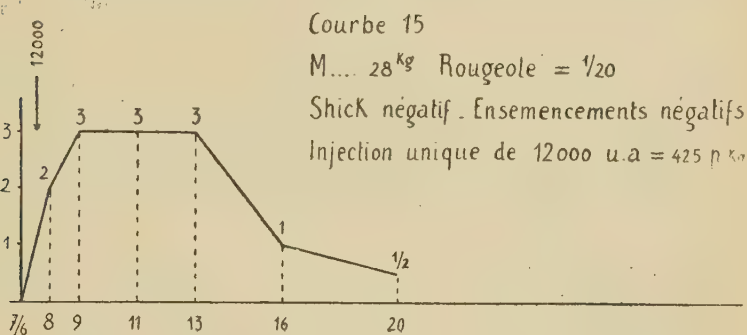
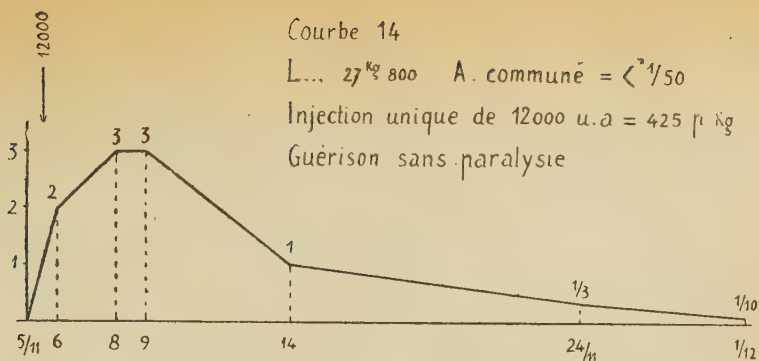
Maximum 3 le 2<sup>e</sup> jour  
3 le 4<sup>e</sup> jour  
1 le 9<sup>e</sup> jour

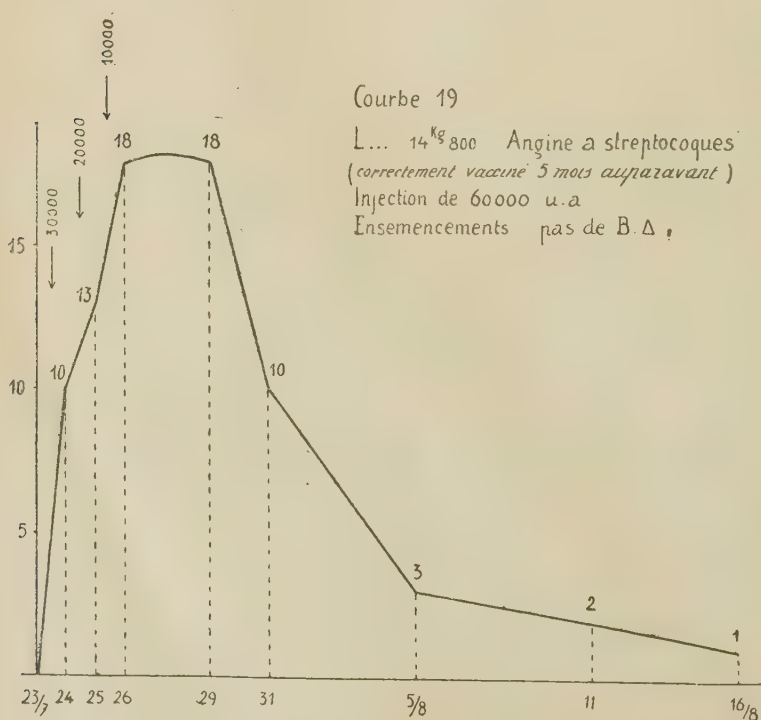
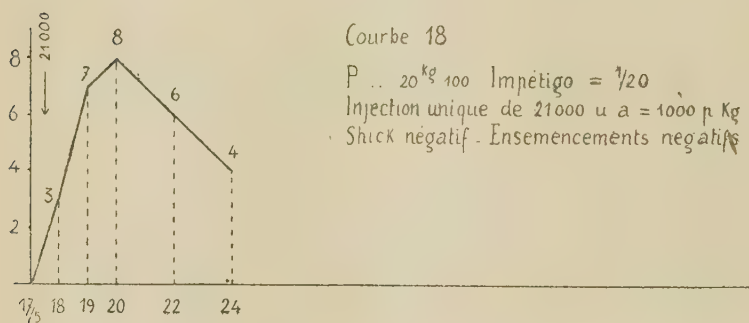
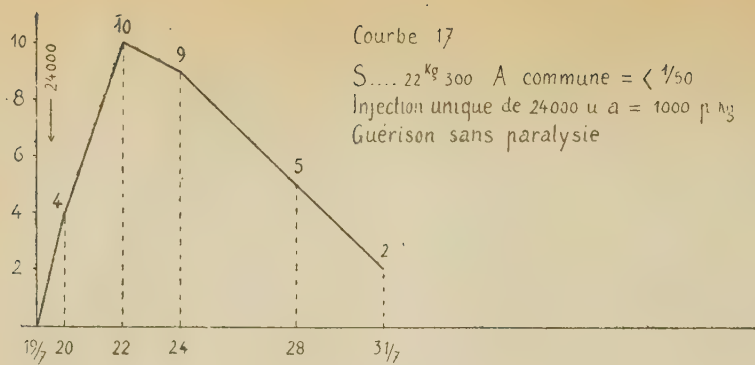
c) S..., 22 kgr. 300. *Angine diphtérique commune* (groupe B). Injection de 24.000 u. a. = 1.000 u. a. par kilogramme environ (Courbe 17).

1<sup>er</sup> jour 4  
3<sup>e</sup> jour 10  
5<sup>e</sup> jour 9  
7<sup>e</sup> jour pas dosé  
9<sup>e</sup> jour 5

P..., 20 kgr. 100. *Impétigo*. Injection de 21.000 u. a. = 1.000 u. a. par kilogramme environ (Courbe 18).

1<sup>er</sup> jour 3  
3<sup>e</sup> jour 8  
5<sup>e</sup> jour 6  
7<sup>e</sup> jour 4





En tenant compte des variations individuelles sur lesquelles nous avons déjà insisté, on voit que les dosages d'antitoxine donnent chez les témoins et chez les diphtériques des chiffres remarquablement superposables.

Ce fait avait déjà été signalé par Henderson-Smith et Madsen qui, injectant la même quantité de sérum par voie intra-veineuse à des lapins sains et à des lapins infectés expérimentalement, n'avaient noté aucune différence dans leur « consommation » d'antitoxine. Weichsel, dosant l'antitoxine dans le sang de malades atteints de diphtérie légère, moyenne ou grave et chez des témoins avait obtenu des courbes dont l'allure générale était la même chez tous. Récemment, Debré, Ramon et Jean Bernard signalent que « le taux de l'antitoxine ne s'est pas conservé plus longtemps à un niveau élevé » chez leur témoin (laryngite non diphtérique) « que chez certains sujets atteints de diphtérie grave ».

Cette notion, qui paraît bien établie, de la similitude de la teneur du sang en antitoxine chez les diphtériques, *quelle que soit la gravité de l'affection* et chez les témoins est digne d'intérêt. Elle peut suggérer les réflexions suivantes :

D'une part, la notion habituellement admise de la présence de la toxine diphtérique dans le sang circulant reste à démontrer malgré quelques affirmations. Sa neutralisation par l'antitoxine *dans le sang circulant* n'est donc pas prouvée.

Où donc se fait cette neutralisation ? Peut-être dans les viscères, peut-être et plus vraisemblablement au niveau de la lésion locale. Cette seconde hypothèse a le mérite de permettre d'expliquer le seul fait qui soit indiscutable, à savoir l'action du sérum antitoxique sur les fausses membranes.

D'autre part, quel que soit le lieu où se fait cette neutralisation, la toxine ne s'y trouve sans doute qu'en quantité bien minime puisqu'elle n'influe en rien sur la teneur du sang en antitoxine. On peut admettre que la baisse infime du taux de l'antitoxine consécutive à cette neutralisation ne puisse être décelée par les méthodes dont nous disposons.

Il semble donc bien que la quantité d'antitoxine circulante soit extrêmement élevée par rapport à celle que nécessite la neutralisation de la toxine. Aussi n'est-il pas possible d'interpréter les variations de la teneur en antitoxine du sang des diphtériques

en faisant intervenir l'action neutralisante du sérum spécifique.

Enfin, on sait que le pouvoir curateur d'un sérum vis-à-vis de l'intoxication diphtérique expérimentale est d'autant plus élevé que sa vitesse de floculation *in vitro* et sa vitesse de neutralisation *in vivo* vis-à-vis d'une même toxine sont plus grandes (Madsen et Schmidt, 1926). Par ailleurs, la vitesse de floculation de différents sérums est indépendante de leur teneur en unités antitoxiques (Ramon, 1927).

Tout ceci conduit à penser que « l'effet curatif d'un sérum ne dépend pas exclusivement de sa teneur en unités antitoxiques » (Cruveilhier, 1905). Il est vraisemblable que l'action du sérum spécifique est infiniment plus complexe. Nous nous rallions volontiers à l'opinion de ceux qui pensent qu'il y a sans doute d'autres facteurs à envisager dans l'action du sérum antidiphtérique que ses propriétés antitoxiques (Roux, Martin) et que le sérum a peut-être pour la toxine une affinité indépendante de son pouvoir neutralisant.

---

## Conclusions.

---

Notre travail comporte deux parties : une partie clinique, une partie expérimentale.

### PREMIÈRE PARTIE.

L'observation de 341 enfants atteints de diphtérie et traités par le sérum antitoxique de l'Institut Pasteur à l'Hôpital des Enfants-Malades au cours de l'année 1933-1934 nous a permis de formuler les conclusions suivantes :

1° Les voies d'introduction du sérum qui, seules, doivent être retenues sont :

La voie sous-cutanée,  
La voie intra-musculaire,  
La voie intra-veineuse.

a) Il est indiqué d'associer systématiquement les voies sous-cutanée et intra-musculaire.

b) Il est contre-indiqué d'employer la seule voie intra-veineuse. Celle-ci sera toujours associée aux voies précédentes.

2° Le traitement de la diphtérie par le sérum n'est réellement efficace que s'il est institué de façon précoce, c'est-à-dire :

Avant le troisième jour, pour une angine commune.  
Dès les premières heures, pour une angine maligne.

Passé ce délai, le pronostic devra toujours être réservé :

Au point de vue vital dans les formes malignes ;  
Quant à l'apparition possible de paralysies dans tous les cas,

et ceci quelles que soient les doses de sérum injecté.

3° Les doses de sérum seront variables suivant les formes cliniques que revêt l'affection.

La détermination de la dose minima nécessaire pour amener la guérison d'une diphtérie est impossible, dangereuse et d'ailleurs sans grand intérêt. Celle de la dose suffisante est plus aisée.

Les doses que nous préconisons n'ont qu'une valeur approximative. On peut les schématiser comme suit :

Angines légères : 6.000 unités antitoxiques.

Angines communes : 12.000 à 24.000 u. a., suivant que les fausses membranes restent localisées aux amygdales ou débordent sur le voile du palais.

Angines malignes : (la malignité étant caractérisée par l'existence d'œdème muqueux et périganglionnaire et de signes généraux d'intoxication) 60.000 u. a.

Croups : 30.000 u. a.

Coryzas diphtériques : 20.000 u. a.

Conjonctivites : 15.000 u. a. environ.

Ces doses nous paraissent suffisantes ; nous entendons par là qu'il est inutile de les dépasser et qu'on ne saurait rien attendre de plus de l'injection de doses plus élevées. Elles nous semblent même être largement suffisantes et laisser une marge de sécurité considérable.

4° Bien plus que la dose totale de sérum, c'est la première dose injectée qui est importante. Celle-ci doit être massive dans tous les cas.

5° La sérothérapie peut être avantageusement limitée à cette seule dose dans les formes communes, les croups non compliqués, les coryzas, les conjonctivites ;

6° Au point de vue théorique, rien ne s'oppose à pratiquer une seule injection de sérum dans les formes malignes. Il est cependant difficile — pour des raisons d'ordre psychologique — de se limiter dans ces cas à cette seule injection.

On peut donc pratiquer des injections répétées de sérum :  
dans les angines malignes,  
dans les croups compliqués de broncho-pneumonie,

ce qui n'exclut pas la nécessité d'injecter une première dose massive.

Il est contre-indiqué cependant de poursuivre longtemps la sérothérapie car :

les doses trop élevées de sérum sont plus nocives qu'utiles, surtout dans les formes toxiques,

les injections de sérum trop longtemps répétées prédisposent nettement aux accidents sériques sérieux et prolongés.

7° L'injection de sérum par voie intra-veineuse, dénuée de danger quand les précautions d'usage sont convenablement prises, sera réservée au traitement des formes malignes dans lesquelles la sérothérapie par voie veineuse constitue un traitement d'urgence.

L'injection intra-veineuse de sérum doit être pratiquée d'emblée et associée — comme nous l'avons vu — aux injections de sérum par les voies ordinaires.

Il est inutile de la répéter.

Elle sera d'autant plus efficace qu'elle aura été pratiquée de façon plus précoce.

Elle ne prédispose nullement aux accidents sériques.

8° Il est inutile de traiter les paralysies diphtériques constituées par le sérum antitoxique. Celui-ci n'empêche pas leur extension et ne hâte pas leur régression.

9° Le traitement des diphtéries qui surviennent chez les sujets ayant été correctement soumis à la vaccination par l'anatoxine (mais non immunisés) doit être le même que celui des diphtéries survenant chez les sujets non vaccinés.

## DEUXIÈME PARTIE.

Nous avons pratiqué des dosages de l'antitoxine dans le sang par la méthode de Römer chez 51 sujets ; 45 diphtériques et 6 témoins. Nous pouvons en dégager les faits suivants :

1° Avant la sérothérapie, la teneur du sang en antitoxine a été inférieure à 1/30 d'u. a. chez les diphtériques et supérieure à 1/30 d'u. a. chez les témoins, dans l'immense majorité des cas.

2° La teneur de l'antitoxine dans le sang chez les diphtériques soumis à la sérothérapie s'élève progressivement après une injection de sérum. Elle atteint son maximum vers le troisième jour, puis redescend suivant deux modalités :

soit progressivement et rapidement,

soit très lentement, en restant pendant des semaines sensiblement au même taux.

3° Ce maximum n'est pas plus élevé après des injections répétées de sérum qu'après l'injection unique de la même dose.

4° Lorsque la première dose de sérum a été massive, les doses ultérieures ne font pas monter la teneur du sang en antitoxine de façon très appréciable.

5° L'apparition des paralysies ne coïncide pas avec une baisse de l'antitoxine dans le sang.

6° Les variations de la teneur du sang en antitoxine chez les diphtériques sont indépendantes de la forme clinique que revêt l'affection.

7° Ces variations chez les témoins sont exactement comparables à celles que l'on observe chez les diphtériques.

8° On ne peut donc pas interpréter la teneur du sang en antitoxine chez les diphtériques en faisant intervenir la neutralisation de la toxine par l'antitoxine.

Vu : le Président de la thèse,  
NOBÉCOURT.

Vu : le Doyen,  
ROUSSY.

Vu et permis d'imprimer :  
Le Recteur de l'Académie de Paris,

S. CHARLÉTY.

---

## BIBLIOGRAPHIE

---

Seuls sont mentionnés les ouvrages et articles dont nous avons pu prendre connaissance et que nous avons utilisés pour la rédaction de ce travail.

---

*Abt.* — Le titre antitoxique et la valeur thérapeutique des sérums antidiphtériques (Bull. de l'Inst. Pasteur, 1922, t. XX, p. 305 et 353).

*Abt et Loiseau.* — Réaction du milieu et production de la toxine diphtérique (Ann. de l'Inst. Pasteur, 1922, t. 36, p. 535-561).

*Armand-Delille.* — Importance des doses suffisamment élevées dans la sérothérapie de la diphtérie par voie intra-musculaire et sous-cutanée (Soc. Méd. Hôp., 12 mars 1920, p. 380-382).

*Armand-Delille et Roudinesco-Weiss (Mme).* — Sur 12 cas de diphtérie maligne observés à l'Hôpital Hérold (Soc. de Péd., 21 janvier 1930).

*Aubertin et Teyssandier.* — De l'influence de la richesse en unités antitoxiques et de l'avidité du sérum antidiphtérique sur la valeur de la préservation exercée par ce sérum contre le pouvoir pathogène essentiel de souches récemment isolées (Soc. de Biol., 1932, t. 109, p. 387).

— Recherches expérimentales sur le pouvoir de préservation de sérums antidiphtériques préparés soit par l'anatoxine, soit par la toxine, vis-à-vis du pouvoir pathogène essentiel de souches de bacilles diphtériques récemment isolés (Soc. de Biol. 1932, t. 109, p. 382).

*Aviragnet, Lereboullet et Marie (P.-L.).* — Traitement de la diphtérie par l'ingestion du sérum antidiphtérique. Son inefficacité (Soc. Méd. des Hôp., 22 juillet 1921, p. 1160).

*Babonneix.* — Nouvelles recherches sur les paralysies diphtériques (Thèse Paris, 1904).

- Bagot.* — La sérothérapie intensive dans la prévention et le traitement des paralysies diphtériques (Thèse Paris, 1926)
- Bie.* — Influence de doses massives de sérum antidiphtérique sur la mortalité de la diphtérie pharyngée (Soc. de Biol., 1921, t. 85, p. 1189-1192).
- Die Behandlung der Diphtherie mit grossen Serumdosen (Deuts. Med. Woch., 5 avril 1929, p. 563-564).
- Bordet.* — Traité de l'Immunité dans les maladies infectieuses. Paris, 1920.
- Cathala.* — A propos de la valeur thérapeutique du sérum antidiphtérique purifié (Soc. Méd. Hôp., 4 mars 1927).
- Comby.* — Traitement des paralysies diphtériques (Arch. de Méd. des Enf., juillet 1904, p. 411).
- Traitement des paralysies diphtériques (Soc. Méd. Hôp., 17 mai 1907, p. 497).
- Traitement de la diphtérie en clientèle par le nouveau sérum purifié de l'Institut Pasteur (Soc. Méd. des Hôp., 23 avril 1926).
- Traitement de la diphtérie (Soc. Méd. Hôp., 8 avril 1932, p. 504.)
- A propos de la sérothérapie antidiphtérique (Arch. de Méd. des Enfants, 1931, t. 34, p. 371).
- Cruveilhier.* — De la valeur thérapeutique de l'antitoxine dans le sérum antidiphtérique (Ann. Inst. Pasteur., 1905, p. 249-258).
- Darré, Loiseau et Laffaille.* — De l'immunisation antidiphtérique par l'anatoxine diphtérique. Recherches cliniques et sérologiques (Soc. Méd. Hôp., 16 mai 1924, p. 729-741).
- Sur la persistance du pouvoir antitoxique dans le sérum des sujets vaccinés par l'anatoxine diphtérique (Soc. Méd. Hôp., 3 avril 1925, p. 565-567).
- Debré, Ramon et Thiroloix.* — Etude biologique et immunologique sur la diphtérie (Ann. de Méd., mai 1931, t. 29, n° 5, p. 460-495).
- La sérothérapie et la prévention de la diphtérie (Revue de Médecine, 1932, n° 8, p. 465).
- Etude pathogénique de 40 cas de diphtérie et essais thérapeutiques (Soc. Méd. Hôp., 17 avril 1931).
- Debré, Ramon et Bernard (Jean).* — Le sérum antidiphtérique et son action

thérapeutique. Etude expérimentale. Dédutions pratiques (Soc. Méd. Hôp., 4 mars 1932, p. 366).

- Le sort de l'antitoxine diphthérique chez les sujets traités par le sérum antidiphthérique (Ann. de Méd., 1934, t. 36, n° 1, p. 4-16).

*Debré et Gilbrin.* — Etude des propriétés biologiques de bacilles diphtériques conservés « in vitro » (Soc. de Biol., 7 juillet 1934).

*Fayot (Mlle),* — La diphtérie des vaccinés (Thèse Paris, 1933).

*Gessard et Loiseau.* — Le sérum normal possède une certaine affinité pour la toxine (Soc. de Biol., 1910, t. 68, p. 991).

*Gildemeister et Watanabe Hotori Prof.* — Lässt sich im Blute des Diphtheriekranken Diphtherietoxin nachweisen ? (Deuts. Med. Woch. 1932, 22 avril, p. 657-658).

*Gorostidi.* — Sérothérapie intraveineuse dans l'angine diphtérique maligne (Bull. Méd., 1<sup>er</sup> mars 1930, p. 165).

*Grenet et Delarue.* — Remarques sur la sérothérapie antidiphthérique. Action comparée de divers sérums. (Soc. Méd. Hôp., 11 février 1927).

*Hottinger.* — Über die maligne, sog. toxische Diphtherie (S. Krager, Berlin 1932).

*Janet et Haits.* — Injections intraveineuses de sérum associées à la sérothérapie classique dans le traitement de la diphtérie maligne (Soc. de Péd., 16 décembre 1930, p. 632-640).

*Hutinel.* — Maladies des enfants, t. I.

*Kleinschmidt.* — Zur Frage der Wirksamkeit des Diphtherieserums bei Beteiligung des Nervensystems an der Erkrankung. Experimentelle Untersuchungen (Jahrb. f. Kinderh., 1912, t. 76, p. 179).

- Weitere Untersuchungen über die Beziehungen zwischen Diphtherielähmung und Diphtherieantitoxin (Jahrb. f. Kinderh., 1917, t. 85, p. 261-279).

— Zur spezifischen Therapie und Prophylaxe der Diphtherie (Jahrb. f. Kinderh., 1917, t. 86, p. 263-293).

- Die Rolle des Antitoxins bei der Entstehung, dem Verlauf und der Heilung der Diphtherieerkrankung (Deutsch. Med. Woch., 25 mai 1934, p. 779-782).

*Königsberger.* — Die Behandlung der malignen Diphtherie nach Erfahrungen

in Berlin und Kopenhagen. (Deuts. Med. Woch., 15 mai 1931, t. 57, p. 842-845).

*Kolle et Wassermann.* — Handbuch der pathogenen Mikroorganismen.

*Laffaille.* — La vaccination antidiphtérique par l'anatoxine de Ramon. (Thèse Paris, 1928).

*Landoŭski (Mlle).* — L'état du sang dans la diphtérie (Thèse Paris, 1932).

*Laroche.* — Fixation des poisons sur le système nerveux. (Thèse Paris, 1910).

*Lavergne (de) et Zoeller.* — Recherches biologiques sur le liquide céphalo-rachidien et le sang d'adultes atteints de paralysies diphtériques. (Soc. Méd. Hôp., 2 décembre 1921, p. 1610).

*Legrôux, Ramon, Debré et Thiroloix.* — Etude expérimentale d'un sérum antidiphtérique obtenu par l'injection au cheval de germes vivants récemment isolés chez des malades. (Soc. de Biol., 1931, t. 106, p. 282-285).

*Lereboullet.* — Diphtérie et sérothérapie intensive. (Bull. Acad. Méd., 1922., t. 88, p. 201-203).

— La pratique de la sérothérapie antidiphtérique. (Monde Médical, janvier 1923, p. 12).

— Epidémie récente de diphtérie et les causes de sa gravité. (Acad. de Méd., 10 mai 1927).

*Lereboullet, Gournay, et Pierrot.* — La conduite actuelle du traitement des angines et des paralysies diphtériques. (Journal Médical français, octobre 1926, p. 393).

*Lereboullet et Boulanger-Pilet.* — Manuel clinique et thérapeutique de la diphtérie.

*Lesné.* — Prophylaxie des accidents sériques par l'emploi d'un sérum privé d'une partie de ses albumines (Soc. Méd. Hôp., 30 mai 1924, p. 798).

— Diphtéries malignes et sérothérapie (Soc. Méd. Hôp., 1<sup>er</sup> mai 1931).

*Lesné, Papillon, Diriar et Stieffel.* — Valeur thérapeutique du sérum antidiphtérique purifié de Ramon (Soc. Méd. Hôp., 25 février 1927, p. 235-241).

*Lorenz.* — Beiträge zur Epidemiologie und klinik der malignen Diphtherie. (Klin. Woch., 10 février 1934, t. 13, n° 6, p. 212-217).

*Madsen et Schmidt.* — Sur l' « avidité » du sérum antidiphtérique (Ann. Ins. Pasteur, 1926, t. 40, n° 4, p. 300-302).

- Sur la détermination de la valeur curative du sérum antidiphtérique. (Soc. de Biol., 1930, t. 103, p. 274).

*Marfan.* — Leçons cliniques sur la diphtérie. Masson, 1905.

- Sur l'efficacité et sur les doses du sérum antidiphtérique (Le Nourrisson, novembre 1931, p. 351).

*Marquézy.* — Résultats fournis par l'emploi d'un sérum antidiphtérique, antitoxique et antimicrobien concentré et désalbuminé (Bull. Acad. Méd. 1931, t. 106, p. 701-706).

*Martin.* — Examen clinique et bactériologique de deux cents enfants entrés au Pavillon de la Diphtérie de l'Hôpital des Enfants-Malades (Ann. Inst. Pasteur, 1892, t. 6, p. 335-368).

- Propriétés du sérum antidiphtérique (Soc. de Biol., mai 1903, p. 624).
- Inefficacité de la sérothérapie antidiphtérique par voie digestive (Soc. Méd. Hôp., 1913, p. 380).
- Sur l'immunisation antidiphtérique avec l'anatoxine (Bull. Acad. Méd., 1924, t. 91, p. 523-530).
- Quelques statistiques concernant la mortalité de la diphtérie (Soc. Méd. Hôp., 1913, p. 331).

*Martin et Darre.* — Traitement de la diphtérie par le sérum antidiphtérique (Journal Médical Français, janvier 1920, p. 32-44).

*Mévy, Weill-Hallé et Parturier.* — Sérothérapie intensive dans le traitement d'angines graves et de paralysies diphtériques (Soc. Méd. Hôp., 1909, p. 806).

*Morgenroth et Lévy.* — Ueber die Resorption des Diphtherieantitoxins (Zschr. f. Hyg., 1912, t. 70, p. 69).

*Neill, Gaspari et Mosley.* — Diphteria antibodies in the urine of a child after intramuscular injection of antitoxic horse serum (Journ. of Immunol., mars 1931, t. 20, p. 187).

- Loss of immune substances from the body. I. Diphteria antitoxin in human urines (Journ. of Immunol., mai 1931, t. 20, p. 347).

*Neumann.* — Experimentelle Beiträge zur Frage des Diphterietoxinnachweisen

im menschlichen Blutserum (Jahrb. f. Kinderh., nov. 1929, p. 311-338).

*Ramon.* — Flocculation dans un mélange neutre de toxine-antitoxine diphtériques (Soc. Biol., 1922, t. 86, p. 661-663).

- Pouvoir flocculant et pouvoir toxique de la toxine diphtérique (Soc. de Biol., 1923, t. 89, p. 2-4).
- La flocculation dans les mélanges de toxine et de sérum antidiphtérique (Ann. Inst. Pasteur, 1923, t. 37, p. 1001).
- Les sérums antidiphtérique et antitétanique purifiés et la prophylaxie des accidents sériques (Presse Médicale, 13 mars 1926, p. 323).
- A propos de la vitesse de flocculation du sérum antidiphtérique vis-à-vis de la toxine spécifique (Soc. de Biol., 1927, t. 97, p. 635-637).
- L'anatoxine diphtérique. Ses propriétés. Ses applications (Ann. Inst. Pasteur, 1928, t. 42, p. 959-1009).
- A propos de la production et des propriétés de l'antitoxine diphtérique (Soc. de Biol., 1930, t. 104, p. 842-844).
- Le sérum antidiphtérique et son action thérapeutique vis-à-vis de l'intoxication diphtérique expérimentale (Soc. de Biol., 1931, t. 108, p. 488).
- Sur l'immunisation antitoxique et la production des antitoxines. Les mélanges d'antigène spécifique et de substances non spécifiques (Ann. Inst. Pasteur, 1931, t. 47, p. 339).

*Ramon et Debré.* — Sur la teneur en antitoxine spécifique du sérum des sujets vaccinés par l'anatoxine diphtérique (Ann. Inst. Pasteur, 1930, t. 45, p. 326).

- Immunité antitoxique rapidement produite chez le cheval par l'injection sous-cutanée de doses minimales de germes diphtériques vivants (Soc. de Biol., 1931, t. 107, p. 1084-1087).
- Sérum et sérothérapie antidiphtériques (Ann. de Méd., mai 1931, t. 29, n° 5, p. 587).
- Le sérum antidiphtérique et son action thérapeutique vis-à-vis de l'infection diphtérique expérimentale (Soc. de Biol., 1932, t. 109, p. 375).
- Le sérum antidiphtérique et son action thérapeutique expérimentale (Soc. de Biol., 1932, t. 109, p. 597).

- Identité de l'action préventive de deux sérums antidiphtériques obtenus avec la toxine et avec l'anatoxine (Soc. de Biol., 1932, t. 109, p. 600).
- Ramon, Debré et Thioloix. — Immunité antitoxique et résistance de l'homme à l'infection diphtérique (Soc. de Biol., 1930, t. 105, p. 748).
- Ramon, Debré et Uhry. — La paralysie diphtérique expérimentale (Ann. Inst. Pasteur, janvier 1934, t. 52, p. 1-22).
- Ramon, Debré et Bernard (Jean). — Le sort de l'antitoxine diphtérique chez les sujets traités par le sérum antidiphtérique (Soc. de Biol., 1933, t. 114, p. 1089).
- Sur les variations de la teneur en antitoxine dans le sérum des sujets atteints de diphtérie et soumis à la sérothérapie spécifique (Soc. de Biol., 1933, t. 114, p. 1091).
- Reiche et Reye. — Ueber die Höhe der Antitoxindosen bei Behandlung der Diphtherie. (Deuts. Med. Woch., 11 juin 1930, p. 1162).
- Römer. — Ueber den Nachweis sehr kleiner Mengen des Diphtheriegiftes. (Zeitsch. f. Immunitäts. und exper. Therapie, 1909, t. 3, p. 208-216).
- Römer et Sames. — Zur Bestimmung sehr kleinen Mengen Diphtherieantitoxins (Zeitsch. f. Immunitäts und exper., Therapie, 1909, t. 3, p. 344-351).
- Roux. — X<sup>e</sup> Congrès International d'Hygiène et de Démographie. Paris, 1900.
- A propos de la sérothérapie antidiphtérique. (Progrès Médical, 28 mars 1931).
- Roux et Martin. — Sérothérapie de la diphtérie. (Ann. Inst. Pasteur, septembre 1894. N° 9, p. 609-639).
- Roux, Martin et Chaillou. — Trois cents cas de diphtérie traités par le sérum antidiphtérique. (Ann. Inst. Pasteur, 1894. n° 9, p. 640-661).
- Roux et Yersin. — Contribution à l'étude de la diphtérie. (Ann. Inst. Pasteur, 1888, décembre, n° 12, p. 629-661 ; Ann. Inst. Pasteur, 1889, juin, n° 6, p. 273-288 ; Ann. Inst. Pasteur, 1890, juillet, n° 7, p. 385-426).
- Schmidt. — Sur la réaction toxine-antitoxine. Action de l'antitoxine sur la toxine. (Soc. de Biol., 1930, t. 103, p. 272).
- Toxines et antitoxines. Constitution et mode d'union. (Ann. Inst. Pasteur, 1930, t. 45, p. 337-372).

- Sée.* — Sur l'immunité antidiphtérique acquise. Essais cliniques. Etude expérimentale (Thèse Paris, 1934).
- Sicard et Barbé.* — Paralyse diphtérique généralisée progressive, traitée par des injections répétées de sérum antidiphtérique (540 cmc.). Guérison. Absence d'anaphylaxie. (Soc. Méd. Hôp., 13 décembre 1907, p. 1445).
- Société de Pédiatrie.* — Discussion sur le traitement de la diphtérie, février 1929, mars 1929.
- Sur la diphtérie chez les vaccinés. Discussion, 19 novembre 1929.
- Szirmai.* — Über die maligne Diphtherie (Jahrb. f. Kinderh., 1930, p. 138-165).
- Trousseau.* — Cliniques Médicales de l'Hôtel-Dieu.
- Uhry.* — Les paralysies diphtériques. Etude expérimentale et anatomo-pathologique (Thèse Paris, 1933).
- Weichsel.* — Antitoxinkurven im Blut von Diphtheriekranken nach Gaben von Diphtherieantitoxin (Jahrb. f. Kinderh., 1932, Bd. 134, p. 129-142).
- Experimentelle Studien zur Diphtherieimmunität. I. Mitteilung Antitoxingehalt, Schicksche Reaktion und lokale Immunität beim Meerschweinchen (Zentralb. f. Bakt., 17 novembre 1932, p. 187-211).
- Weill-Hallé.* — Voies d'introduction et posologie du sérum antitoxique dans le traitement de la diphtérie (Soc. Méd. Hôp., 1919, 26 décembre ; Soc. Méd. Hôp., 1920, p. 83).
- Diphtérie et sérothérapie à l'Hôpital des Enfants-Malades, 1929 et 1930 (Bull. Acad. Méd., 1931, t. 105, p. 971).
- Willemin-Clog et Muller.* — Détermination clinique de la dose suffisante en matière de sérothérapie antidiphtérique (Soc. de Péd., 20 février 1934).
- Zoeller.* — Les paralysies diphtériques (Revue de Médecine, 1923, t. 40, p. 86 et 157).
-

## TABLE DES MATIÈRES

---

|                                                      | Pages |
|------------------------------------------------------|-------|
| INTRODUCTION.....                                    | 11    |
| PLAN.....                                            | 17    |
| PREMIÈRE PARTIE. — <i>Etude clinique</i> .....       | 19    |
| Le sérum employé.....                                | 19    |
| Voies d'introduction du sérum.....                   | 22    |
| Traitements adjuvants.....                           | 25    |
| Les malades.....                                     | 27    |
| Posologie du sérum.....                              | 31    |
| Angines légères.....                                 | 32    |
| Angines communes.....                                | 34    |
| Angines malignes.....                                | 52    |
| a) A. hypermalignes.....                             | 53    |
| b) A. malignes proprement dites.....                 | 59    |
| Croupes.....                                         | 91    |
| Coryzas diphtériques.....                            | 95    |
| Conjonctivites diphtériques.....                     | 98    |
| Paralysies diphtériques.....                         | 99    |
| Posologie du sérum chez les vaccinés.....            | 113   |
| Posologie du sérum et accidents sériques.....        | 117   |
| DEUXIÈME PARTIE. — <i>Essais expérimentaux</i> ..... | 121   |
| Technique employée.....                              | 122   |
| Les faits observés.....                              | 127   |
| CONCLUSIONS.....                                     | 147   |
| BIBLIOGRAPHIE.....                                   | 151   |





